ȘTEFAN ȘANDOR, MARIA CHECIU, ILEANA FAZAKAȘ-TODEA
IACOB CHECIU, ZENO GÂRBAN

EMBRIO- ȘI FETOPATIA ALCOOLICĂ

Sub redacția:
ȘTEFAN ȘANDOR

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE

Scanned with OKEN Scanner

Realizarea acestei lucrări nu ar fi fost posibilă fără contribuția — de-a lungul anilor și în perioada redactării — a întregului nostru colectiv. Relevăm contribuția la lucrările experimentale care stau la baza părților originale ale cărții de : Ș. Ștefănescu (cercet. șt.) ; Cornelia Balazs, Anico Bânzar, Iuliana Boier, Florica Ciuguzan, Maria Matei, Codruța Mureșan, Liliana Pădurean, Agneta Prunkl, Manuela Urîtu (laborante) ; R. Strumberger (fotograf) ; B. Schlechta și I. Matei (tehnicieni) ; I. Sere (tehnician veterinar).

Un rol deosebit în realizarea tehnică a lucrării a avut-o Ștefania Antal.

Tuturor celor de mai sus le aducem caldele noastre mulțumiri.

De asemenea, dorim să exprimăm recunoștința noastră Editurii Academiei Române, pentru solicitudinea cu care a contribuit la apariția acestei lucrări.

Scanned with OKEN Scanner

ȘTEFAN ȘANDOR • MARIA CHECIU
ILEANA FAZAKAȘ-TODEA
IACOB CHECIU • ZENO GÂRBAN

EMBRIO-
ȘI
FETOPATIA ALCOOLICĂ

Sub redacția:
ȘTEFAN ȘANDOR

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE
București, 1993

Scanned with OKEN Scanner

ALCOHOL EMBRYO- AND FETOPATHY

АЛКОГОЛЬНАЯ ЭМБРИОПАТИЯ И ФЕТОПАТИЯ

ISBN 973-27-0368-7

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE
R — 79717 București, Calea Victoriei nr. 125

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

EXPUNERE DE MOTIVE 9
SCURT ISTORIC (*Ş. Şandor*) 11
CONSUMUL DE ALCOOL LA FEMEI (*Ş. Şandor*) 19
SINDROMUL ANATOMO-CLINIC (*I. Fazakas-Todea, Ş. Şandor*) 23
1. Tulburări de creştere pre- şi postnatale 24
2. Modificări structurale ale sistemului nervos central (S.N.C.) 24
3. Tulburări neuropsihice şi de comportament 25
4. Dismorfismul cranio-facial 27
5. Modificări morfo-funcţionale ale trunchiului şi extremităţilor 28
6. Anomalii ale dermatoglifelor 28
7. Anomalii cardio-vasculare 29
8. Anomalii uro-genitale 30
9. Alte anomalii 30
10. Tulburări imunologice şi hematologice 30
11. Gradul de exprimare al simptomelor 30
12. Diagnosticul diferenţial 34

INVESTIGAŢII EXPERIMENTALE

I. Metodologia experimentării (*Ş. Şandor*) 37
1. Reproducerea experimentală a alcoolismului cronic 37
2. Factori care influenţează alcoolizarea 42
3. Avantaje şi dezavantaje ale metodelor de alcoolizare 43
4. Stabilirea dozei administrate 44
5. Alegerea animalelor de experienţă (problema extrapolării) 45
6. Problema martorilor 48
7. Metoda „mamei adoptive" şi reducerea numărului de nou-născuţi . . 49
8. Probleme de evaluare statistică. 49
II. Modele experimentale *in vivo* (*M. Checiu*) 50
1. Aspecte generale 50
2. Alcoolizare pre- şi intragestaţională în apa de băut sau în regim lichid (şobolani) 52
3. Alcoolizare de-a lungul gestaţiei, prin gavaj 54
4. Alcoolizare în perioade gestaţionale, i. p. sau prin gavaj (şobolani) . 54
5. Alcoolizare de-a lungul gestaţiei, în apa de băut sau în regim lichid (şobolani) 57

Scanned with OKEN Scanner

6. Alcoolizare pre- şi intragestaţională în apa de băut sau în regim lichid (şoareci) 57
7. Alcoolizare în perioade gestaţionale în apa de băut sau în regim lichid (şoareci) 60
8. Alcoolizare în perioade gestaţionale, i. p. sau prin gavaj (şoareci) . . 60
9. Modele elaborate pe diferite specii 70
10. Concluzii 74

III. Modele experimentale *in vitro* (*I. Fazakas-Todea*) 76
1. Aspecte metodologice 76
2. Efecte şi analiza lor 78

IV. Blastopatia alcoolică experimentală (*Ş. Şandor, M. Checiu*) 80
1. Despre blastopatii 80
2. Modele elaborate şi metodologia de control 81
3. Principalele efecte (preimplantaţionale, la implantare, postimplantaţionale precoce, fetale tardive, citogenetice) 90
4. Analiza efectelor 94

V. Modificări ale sistemului nervos central induse experimental (*I. Checiu*) . . 100
1. Introducere 100
2. Modificări structurale cantitative 100
a) Experienţe cronice 100
b) Experienţe acute 104
3. Modificări structurale calitative 107
4. Unele modificări biochimice şi funcţionale 117
5. Concluzii 118

VI. Modificări experimentale ale comportamentului (*Ş. Şandor*) 119
1. Teratologia experimentală comportamentală 119
2. Criterii de maturizare şi teste comportamentale 120
3. Modificări de maturizare şi de comportament în EFA experimentală . 123

POSIBILUL EFECT AL CONSUMULUI PATERN DE ALCOOL (*Ş. Şandor*) . . . 132
1. Acţiune asupra hormonilor sexuali şi gametogenezei la masculi 132
2. Mutagenitatea 135
3. Acţiunea alcoolizării paterne asupra dezvoltării prenatale 136

ACŢIUNEA ALCOOLULUI ASUPRA METABOLISMULUI EMBRIO-FETAL . . . 139

I. Metabolizarea etanolului (*Z. Gârban*) 139

II. Interacţii intermetabolice induse de etanol (*Z. Gârban*) 142
1. Metabolismul lipidic 143
2. Metabolismul glucidic 144
3. Metabolismul protidic 146
4. Metabolismul hidro-electrolitic 148

III. Efecte metabolice embrio-fetale (*Ş. Şandor*) 149
1. Accesul la embrion şi făt 149
2. Modificarea oxidării etanolului 150
3. Efecte în metabolismul lipidic 151
4. Efecte în metabolismul glucidic 151
5. Efecte în metabolismul protidic 152
6. Efecte în metabolismul hidro-electrolitic 154

Scanned with OKEN Scanner

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE (*Ş. Şandor*) 156
1. Frecvenţa EFA 156
2. Studii retrospective 157
3. Studii prospective 159
4. Urmărirea evoluţiei copiilor afectaţi 161
5. Relaţia doză-efect 164
6. Studiul unor factori asociaţi (fumatul, nutriţia) 165

POSIBILITĂŢI ETIO-PATOGENETICE (*Ş. Şandor*) 169

1. Rolul subnutriţiei 169
2. Rolul acetaldehidei 171
3. Rolul substanţelor „aditive" 172
4. Hipoxia — factor patogenetic 174
5. Mecanisme celulare 176
6. Perturbarea barierei hemato-encefalice 177
7. Dereglarea sistemului de mediatori chimici 178
8. Alte mecanisme posibile: prostaglandinele, zincul 180
9. Rolul mutaţiilor 183
10. Probleme generale 184

PROFILAXIE ŞI TRATAMENT (*Ş. Şandor*) 187

1. Încercări de fundamentare experimentală a tratamentului prenatal 187
2. Probleme şi metode. Primele rezultate 188

CONCLUZII GENERALE 196
BIBLIOGRAFIE 200
SUMMARY 215
CONTENTS 219
СОДЕРЖАНИЕ 221

Scanned with OKEN Scanner

EXPUNERE DE MOTIVE

Patologia prenatală, cu multiplele ei componente, este astăzi, în mod cert, unul din sectoarele de primă importanță a medicinii. Recunoașterea faptului că, un număr impresionant de procese patologice, la diferite vîrste, își are originea în perioada prenatală a vieții, a impulsionat cercetările legate de această perioadă. Interesul și intensificarea cercetărilor sînt mai lesne de înțeles dacă evocăm faptul că patogeneza și etiologia multiplelor „îmbolnăviri" prenatale sînt încă lacunar cunoscute. O privire asupra datelor de mai jos (modificate după Wilson, 1977) va fi edificatoare :

Factori cauzali endo- și exogeni în patologia parenatală :

— *transmitere ereditară cunoscută*	*20%*
— *aberații cromozomiale :*	*3—5%*
— *radiații ionizante :*	*1%*
— *dismetabolii materne :*	*1—2%*
— *infecții virotice, infestări :*	*2—3%*
— *medicamente și alte substanțe chimice :*	*4—5%*
— *acțiuni combinate :*	*?*
— *factori necunoscuți :*	*65—75%*

După cum reiese din enumerarea de mai sus, factorii exogeni cunoscuți răspund de o parte relativ restrînsă a patologiei de origine prenatală. Totuși, putem fi aproape siguri că, o parte însemnată a factorilor necunoscuți și a acțiunilor combinate, care urmează să fie descoperite, vor face parte din această categorie. Argumentul cel mai consistent în acest sens îl furnizează faptul că, pe lîngă cei cîțiva factori exogeni cu acțiune sigueă, dovedită, la om, există de pe acum o serie de factori exogeni „probabili" și „posibili" suspectați, dar încă insuficient verificați și dovediți. De asemenea, avîndu-se în vedere faptele acumulate pînă în prezent, este puțin probabil ca milioanele de substanțe chimice naturale și sintetizate existente (dintre care zeci de mii se află în ambianța omului și a animalelor) să nu aibă un efect mai mult sau mai puțin important asupra dezvoltării embrionului și fătului.

Revenind la factorii exogeni, deja cunoscuți, considerați drept siguri „teratogeni" (cauze ale unor modificări patologice cu origine prenatală) consumul de alcool a intrat în ultimele decenii printre factorii de importanță majoră. Faptele relatate în paginile ce urmează vor documenta această afirmație. Nu este însă mai puțin adevărat că importanța teratologică a alcoolului, legătura alcoolismului cu patologia prenatală sînt încă mult prea puțin cunos-

Scanned with OKEN Scanner

cute. Acestea se referă nu numai la masele largi ale populaţiei (vom reveni asupra acestei probleme într-unul din ultimele capitole ale lucrării), dar şi la cadrele medicale. De asemenea, în cadrul învăţămîntului medical superior, precum şi în învăţămîntul care pregăteşte cadrele medii pentru reţeaua sanitară, tratarea acestei probleme, cu toate implicaţiile ei teoretice şi îndeosebi practice, este aproape absentă, sau cel puţin cu totul insuficientă.

Trebuie accentuat că patologia prenatală în general şi patologia datorită efectelor consumului de alcool în special sînt departe de a fi o strictă, îngustă problemă de specialitate. Se poate afirma cu certitudine că ele reprezintă de pe acum — atît pe plan mondial, cît şi în ţara noastră — o problemă majoră, de importanţă crescînd a ocrotirii sănătăţii. Măsuri eficace în acest domeniu devin însă posibile doar pe baza cunoaşterii temeinice a cercetărilor şi rezultatelor aferente. Scopul lucrării de faţă este tocmai înlesnirea acestei cunoaşteri, în primul rînd din partea cadrelor medicale şi a studenţilor în medicină.

Scanned with OKEN Scanner

SCURT ISTORIC

Se pare că din timpurile străvechi observaţii empirice au atras atenţia asupra pericolului pe care-l reprezintă pentru viitorul copil consumul de băuturi alcoolice al femeii gravide sau al ambilor părinţi înaintea sau chiar în perioada concepţiei.

În *Cartea Judecătorilor* din *Vechiul Testament* (care de altfel consemnează multe din cunoştinţele şi obiceiurile sau prescripţiile legate de igienă şi alte probleme medicale), mama lui Samson primeşte avertismentul de-a nu consuma vin sau băuturi tari, deoarece va fi în curînd gravidă. Legile legendarului rege Licurg al Spartei interziceau contactul sexual dintre soţi după consum de băuturi. În Cartagina antică, s-a interzis mirilor de-a consuma vin în noaptea nunţii, pentru a nu concepe copii cu defecte. Platon scrie în „Legile" : „Nu este just ca procrearea să fie realizată de trupuri disolvate de vin în exces, ci e bine ca embrionul să fie compactat în uter ferm, continuu şi liniştit." Conform unor citate din secolul XVII, Aristotel spune : „... femei nebune sau în stare de beţie... dau naştere cel mai frecvent unor copii care le seamănă...". Se afirmă că, ceva mai recent, în evul mediu, în cantonul Aargau din Elveţia, femeile gravide consumau din belşug băuturi alcoolice, îndeosebi băuturi tari, pentru a avea copii de dimensiuni mai mici şi — în consecinţă — o naştere mai uşoară.

Primele relatări privind copii „loviţi" de consumul de băuturi al părinţilor datează din prima jumătate a secolului XVIII, cînd guvernul Angliei a dat frîu liber producţiei de băuturi spirtoase, adică a desfiinţat impozitul pe distilare. A urmat aşa-numita „epidemie a ginului". În 1726, colegiul medicilor raporta Camerei Comunelor despre faptul că, „... consumul de băuturi al părinţilor este o cauză a naşterii unor copii slabi, nedezvoltaţi şi bolnavi..." şi cere, în consecinţă, limitarea vînzării ginului. Peste 10 ani, în 1736, un comitet din Middlesex scria : „... Mame nenorocite se obişnuiesc cu alcoolul... copii se nasc bolnavi şi slabi, arată de multe ori zbîrciţi şi bătrîni, parcă ar avea o vîrstă mult mai înaintată"... În 1759, o lucrare care se ocupa cu problemele demografice ale oraşului Londra arăta că populaţia oraşului scade din cauza uriaşului consum de alcool : se nasc mai puţini copii deoarece bărbaţii devin impotenţi iar femeile sterile, copiii care se nasc fiind slabi şi bolnavi, neputînd trece de primii ani de viaţă (citat de Warner şi Rosett, 1975). Aceste semnalări rămîn însă practic fără efect.

Scanned with OKEN Scanner

Semnalările se repetă şi în secolul următor, cu lucrări publicate în reviste ştiinţifice (care între timp au luat naştere), cu eseuri etc. Astfel, într-un eseu din 1813 se presupune că alcoolismul părinţilor poate dăuna copiilor prin lezarea lor înaintea naşterii. Într-o altă lucrare (1827) se discută posibilitatea moştenirii modificărilor sistemului nervos central datorite consumului de alcool (sîntem în perioada de început a discuţiilor despre evoluţionism, în perioada lamarckismului !).

Asistăm, după cum se observă, la trecerea încetă, dar sigură, de la observaţiile empirice, de la „presupuneri" şi păreri, la propriu-zisele preocupări ştiinţifice, ce-i drept încă răzleţe, cu efect şi răsunet încă restrîns. Să nu uităm în acest context, că revistele sînt încă puţine la număr, iar răspîndirea lor este încă limitată. Există totuşi începuturi.

Aşa de pildă, psihiatrul francez Morel (1857, citat de Warner şi Rosett, 1975) studiază descendenţii a 200 alcoolici şi vede cauza multiplelor boli nervoase şi psihice în consumul *patern* de băuturi. Totodată îl citează pe suedezul Magnus Hus (1852) care constatase că, patologia neuropsihică este mai exprimată la copii cu ambii părinţi alcoolici.

Prima investigaţie epidemiologică este întreprinsă de Howe (1848, citat de Warner şi Rosett, 1975) care strînge datele a 300 copii şi adulţi cu probleme psihice şi găseşte la 145 din cei studiaţi părinţi alcoolici. Sullivan (1879, citat de Warner şi Rosett, 1975) publică un studiu detaliat făcut la 600 descendenţi de la 120 mame alcoolice, deţinute în închisoarea din Liverpool. Faptele constatate erau greu de neglijat : 56% din copii s-au născut prematuri, mortalitatea pînă la vîrsta de doi ani era crescută şi creştea paralel cu numărul de ordine al copilului (deci cu avansarea alcoolismului mamei) ajungînd la cea de a 6-a naştere pînă la 72%. În primul an al secolului nostru Bezzola (1901, citat de Majewski, 1979) întreprinde o interesantă investigaţie statistică asupra naşterilor din Elveţia şi constată că la 9 luni după mari serbări populare s-au născut mai mulţi copii cu tulburări psihice !

Constatările continuă. Nu sînt prea multe la număr, dar rezultatele indică practic toate acelaşi fapt de netăgăduit : alcoolismul părinţilor, în primul rînd al mamei, reprezintă o noxă pentru descendenţi. Apoi, părerile se schimbă întrucîtva. În cursul primelor decenii ale secolului nostru, studiile care se ocupă de această problemă opiniază de multe ori pentru rolul tatălui alcoolic sau — să reţinem faptul — pentru rolul ambianţei familiale haotice, a nutriţiei mai slabe etc. Astfel, Haggard şi Jellinek (1942, citaţi de Warner şi Rosett, 1975) în cartea lor intitulată : *Alcohol explored* (Alcoolul explorat) atribuie incidenţa crescută de tulburări psihice, idioţie şi epilepsie la descendenţii unor alcoolici, efectului ambianţei familiale.

Ne aflăm aci, de fapt, în faţa unei opinii care revine mereu — încă din secolul trecut — şi care este, după părerea noastră una din cauzele întîrzierii în recunoaşterea situaţiei reale. Este un fapt incontestabil că, alcoolismul părinţilor creează copilului, încă de la naştere, în marea majoritate a cazurilor, condiţii neprielnice, uneori cu totul anormale de dezvoltare. Această ambianţă familială, cu toate implicaţiile ei, trebuie să aibă într-adevăr o influenţă nefastă atît asupra copiilor, cît şi în perioada sarcinii. Constatarea de mai sus n-ar trebui însă să sustragă atenţia de la factorul esenţial, consumul de băuturi alcoolice. Or, tocmai aceasta s-a

Scanned with OKEN Scanner

întîmplat timp de decenii, cu toate că ar fi exagerat să susţinem că, părerea amintită a fost singurul impediment în calea cunoaşterii realităţii. Să menţionăm doar tendinţa de absolutizare a interpretării genetice, care a cîştigat teren în primele decenii ale secolului nostru, odată cu prima perioadă de dezvoltare impetuoasă a acestui domeniu bio-medical. Este vorba despre interpretarea naşterii unor copii psihic handicapaţi sau cu alte modificări patologice, drept manifestare a unei ereditäţi modificate.

Tot ce am relatat pînă în prezent reprezintă de fapt păreri şi concluzii care nu au devenit cunoscute şi adoptate în general. În mod destul de greu de înţeles, probabil datorită mai multor factori (greutăţi informaţionale, motive economice, subiective?) condamnarea băuturii drept duşman al vieţii care se naşte s-a lăsat aşteptată. Nici chiar în deceniile 4, 5 şi 6 ale secolului nostru nu există o atitudine clară în această privinţă. Astfel, de exemplu, în 1955, un material al Centrului Yale pentru studiul alcoolului, intitulat: „Cum afectează alcoolul organismul" constată că, „... noţiunile vechi despre faptul că copiii părinţilor alcoolici se nasc cu defecte pot fi înlăturate, împreună cu ideea că alcoolul poate irita sau leza direct glandele sexuale". Iar în cartea lui Montague (1965, citat de Warner şi Rosett, 1975) se afirmă că „... acum, după sute de studii de-a lungul a mai mulţi ani, se poate stabili în mod categoric că, indiferent de cantitatea de alcool consumată de mamă sau de tată — nici celulele germinale nici dezvoltarea copilului nu sînt afectate...". Chiar şi documente guvernamentale ale SUA, privind problemele graviditäţii, afirmau încă în anii '40 şi '50 că consumul de alcool nu reprezintă nici un risc pentru sarcina umană (Streissguth, 1976).

Nici cercetările efectuate pe un număr relativ mare de copii nu au adus date suficiente pentru cristalizarea unei atitudini clare. Pînă în deceniul al 7-lea (!) investigaţiile vizau în primul rînd rolul *tatălui* alcoolic şi — astăzi aproape de neconceput şi inexplicabil — neglijau efectul posibil al alcoolismului matern. Poate, că unul din motivele „neglijării" mamei alcoolice a fost incidenţa, pe atunci mai puţin importantă, a alcoolismului, a consumului de alcool la femei...?

În multe din cercetările experimentale din ultimii ani ai secolului 19 şi din primele decenii ale secolului nostru, alcoolul se dovedeşte a fi nociv. Se ţin ouăle de găină în vapori de alcool, se injectează alcool în ouă (Feré, 1894, 1899; Stockard, 1910), se aplică soluţii alcoolice pe embrioni de găină scoşi din ou (Patry şi Ferrier, 1934), se introduc embrioni foarte tineri de peşti sau de amfibieni în soluţii apoase de alcool (Stockard, 1910) etc. În toate aceste variante apar diferite efecte patologice: embrioni malformaţi, morţi, slab dezvoltaţi. În schimb, în alte modele experimentale, ca de pildă în cele în care găinile ouătoare (deci „mama" viitorilor embrioni) au fost ţinute în atmosferă cu vapori de alcool, nu s-au obţinut modificări patologice (Pearl, 1917 a, b, c). În sfîrşit, în primele experienţe cu animale „mamă" realmente alcoolizate, cu consum de alcool (găini !) au apărut atît malformaţii cît şi o mortalitate crescută (Mairet şi Cambermale, 1888; Hodge, 1897 — citaţi de Hertwig, 1935).

Rezultatele experimentale au rămas deci contradictorii. Apreciindu-le în mod cuvenit, trebuie totuşi să subliniem că ele au fost executate în general pe un număr restrîns de animale, de multe ori fără martori, avînd în consecinţă o valabilitate scăzută.

Scanned with OKEN Scanner

Trecerea experimentatorilor la folosirea unor mamifere a însemnat un pas înainte dar nu a schimbat radical situaţia. O parte însemnată a cercetărilor s-a ocupat din nou cu influenţa alcoolizării animalului *tată* asupra descendenţilor. Astfel, s-au supus influenţei alcoolului spermatozoizi umani (studiindu-se modificările cauzate), s-a realizat fecundaţia artificială la iepuri, oaie ş.a. cu spermatozoizi alcoolizaţi, s-au împerecheat femele cu masculi alcoolizaţi etc. (Cole şi Davis, 1914, citaţi de Majewski, 1979; Bluhm, 1930, citat de Hertwig, 1935; Hertwig, 1935). Stockard (1913) a încercat să deslușească „cota parte" a celor doi părinţi, urmărind rezultatul împerecherii femelelor de cobai alcoolizate cu masculi netrataţi şi a masculilor alcoolizaţi cu femele netratate. Malformaţiile şi mortalitatea crescută, obţinute îndeosebi în prima variantă experimentală, s-au manifestat şi la următoarea generaţie, ceea ce sugera că alcoolul ar putea acţiona şi asupra gameţilor.

Experienţe speciale, care au urmărit consecinţele alcoolizării la mai multe generaţii succesive nu au arătat modificări apreciabile la generaţiile controlate. Problema generaţiilor, a transmiterii ereditare are — în aceste prime decenii ale secolului — tangenţe şi mai generale. Fiind perioada de primă „ascensiune" a geneticii* s-au întreprins multiple cercetări experimentale şi în privinţa moştenirii tarelor cauzate de alcool. Dar, nu s-a ajuns nici aici la un rezultat fără echivoc.

Soarta cercetărilor experimentale amintite a fost în esenţă similară soartei cercetărilor clinice şi epidemiologice : au rămas constatări răzlețe, izolate, care nu au dus la constituirea unei adevărate direcţii de cercetare, la susţinerea fermă a unei opinii privind riscul reprezentat de consumul de alcool *extrapolat la condiţiile dezvoltării prenatale a omului*. La această situaţie a contribuit şi faptul că, multe din investigaţii au dus lipsa unei rigurozităţi metodologice, ne mai vorbind de persistenţa ideii preconcepute referitor la situaţia „ferită" a embrionului uman, a embrionului de mamifer în general.

Între anii 1957 şi 1968, cercetători din SUA (Papara-Nicholson şi Telford, 1957) din Ungaria (Czeizel şi Palkovich, 1965) şi din Germania (Breider, 1965, 1967, 1971) au reluat investigaţia experimentală a problemei. Primii au administrat alcoolul la cobai, timp îndelungat şi au obţinut la animalele nou-născute diferite modificări neurologice, greutate scăzută la naştere, mortalitate, leziuni morfologice ale creierului, sterilitate (manifestată, evident, mai tardiv) ş.a. Breider, lucrînd în cadrul unor cercetări viticole, a obţinut, la puii de găină eclozaţi, grave malformaţii, prin punerea în contact a ouălor embrionate, a embrionilor cu diferite soiuri de vinuri, îndeosebi cu vinuri hibride. Czeizel şi Palkovich, lucrînd pe şobolani, au obţinut, prin administrare de alcool în timpul gestaţiei, scăderea numărului de feţi, scăderea greutăţii fetale şi mortalitate crescută.

Primele două cercetări nici nu au pus problema legării rezultatelor clare obţinute cu riscul uman, iar în concluziile ultimei lucrări, s-a contu-

---

* Se manifestă şi în acest caz o caracteristică a cercetării ştiinţifice, a interesului ştiinţific care, în anumite perioade a fost şi este obsedat de o anumită latură a problemelor. Putem vorbi astfel de direcţii de investigaţie şi interpretare „la modă". De altfel genetica îşi trăieşte azi a doua asemenea perioadă.

Scanned with OKEN Scanner

rat părerea că, acest risc, al vătămării produsului de concepție la om, nu există.

Iată-ne deci la capătul unei retrospective cu observații empirice foarte vechi, cu cercetări variate și destul de numeroase dar fără conturarea clară, fără echivoc, a posibilului risc la om...

În perioada 1965 — 1971 în laboratorul de embriologie din Timișoara s-a investigat, în cadrul cercetării unor noxe cotidiene inițiate de către profesorul Menkes, pe două modele experimentale, acțiunea nocivă posibilă a alcoolului etilic asupra dezvoltării embrionare și fetale. Primele experiențe s-au efectuat pe embrionul de găină (Șandor și Elias, 1966; Șandor, 1968).

Scopul nostru era să influențăm foarte precoce dezvoltarea embrionului de găină (în prima etapă) administrîndu-i alcoolul în așa fel încît să-l influențeze treptat, acționînd, pe cît se poate, vreme mai îndelungată. Din acest motiv, am introdus etanolul diluat în camera de aer. De aci, lichidul introdus se resoarbe încet, nu inundă dintr-o dată embrionul în dezvoltare. Ouăle astfel tratate s-au controlat fie în diferite stadii precoce, fie în perioada fetală (la embrionul de găină, perioada fetală începe în jurul zilei 4 de incubație).

În ambele etape de dezvoltare s-au putut evidenția modificări patologice importante. În stadiile precoce am găsit diferite tulburări ale ritmului de dezvoltare care era în general încetinit, mortalitate crescută și apariția unor embrioni tineri malformați (fig. 1, 2). La feți, pe lîngă întîrzierea persistentă a dezvoltării, s-au găsit anomalii ale sistemului nervos central (S.N.C.) și focare necrotice în diferite țesuturi.

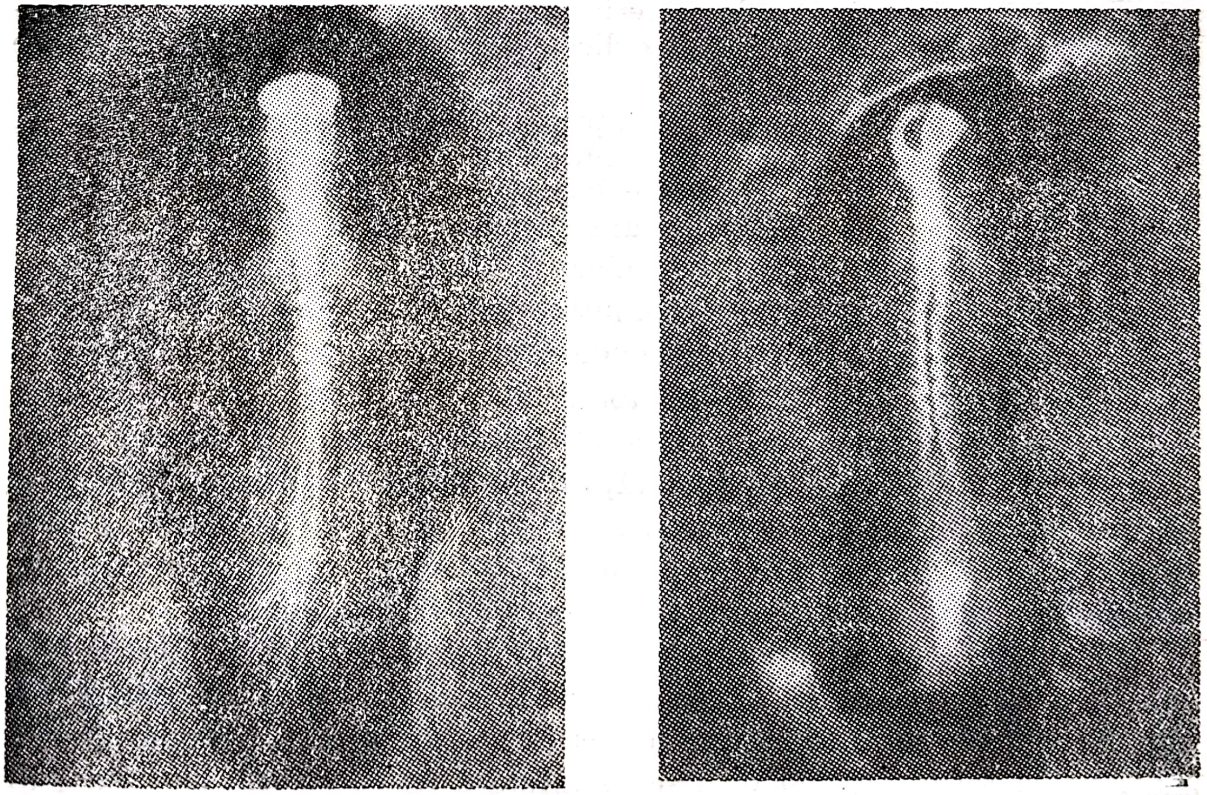


Fig. 1. — Embrion de găină, 90 ore inc. a) Embrion normal. b) Etanol în camera de aer Veziculele cerebrale și tubul neural malformate.

Scanned with OKEN Scanner

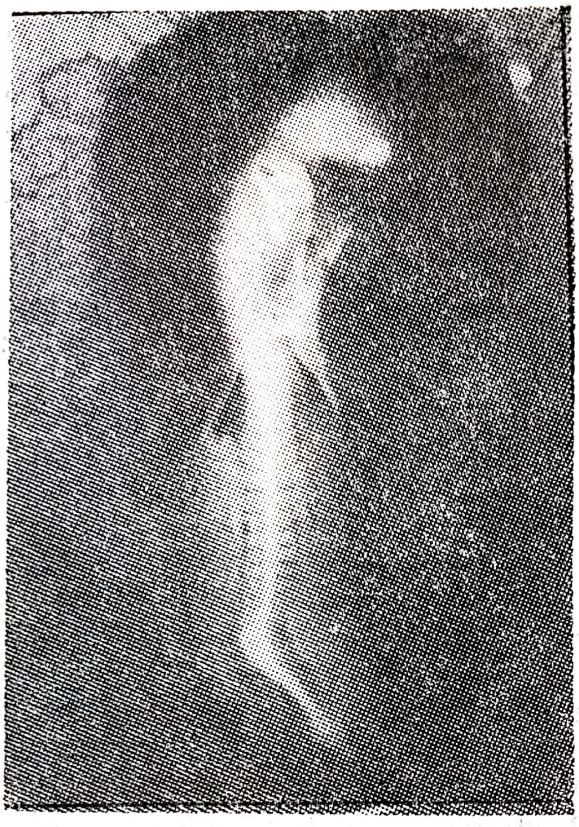


Fig. 2. — Embrion de găină, 72 ore inc. Etanol în camera de aer. Malformație caudală.

Am extrapolat cu precauție rezultatele noastre și am formulat un avertisment preliminar: „... Rezultatele noastre, în limita posibilităților de generalizare a datelor referitoare la embrionul de găină..., subliniază posibilitatea vătămării alcoolice a dezvoltării embrionului precoce în general, deci și la om".

Aceasta a fost, după cîte știm, prima referire concretă, fără echivoc, la posibilul rol nociv pe care consumul de alcool l-ar putea juca și în dezvoltarea prenatală umană, referire bazată pe rezultatele experimentale. După o întrerupere de cca doi ani am reluat experiențele noastre, de data aceasta însă pe șobolani albi (Șandor și Amels, 1971). Am administrat alcoolul (diluat cu apă) intravenos, între zilele 6 — 8 de gestație, perioadă care, în cazul șobolanului, corespunde primelor zile postimplantaționale.

Modificările observate, cu toată distanța filogenetică însemnată dintre găină și șobolan, erau în esență similare celor din primele experiențe. Dezvoltarea a fost încetinită, atît la controlul precoce cît și la cel tardiv, mortalitatea era crescută, iar la 10 zile s-au detectat și o serie de anomalii ale embrionilor tineri (unele dintre acestea ar fi dus sigur la moartea ulterioară a embrionilor sau fetilor) (fig. 3 — 6).

Era firesc, ca bazîndu-ne pe aceste noi constatări, să subliniem din nou (în 1971) avertismentul nostru din 1966: „... similitudinea rezultatelor obținute în două modele experimentale reprezintă, după părerea noastră, un serios semnal de risc al intoxicației prenatale cu etanol în timpul gravidității precoce la om".

Scanned with OKEN Scanner

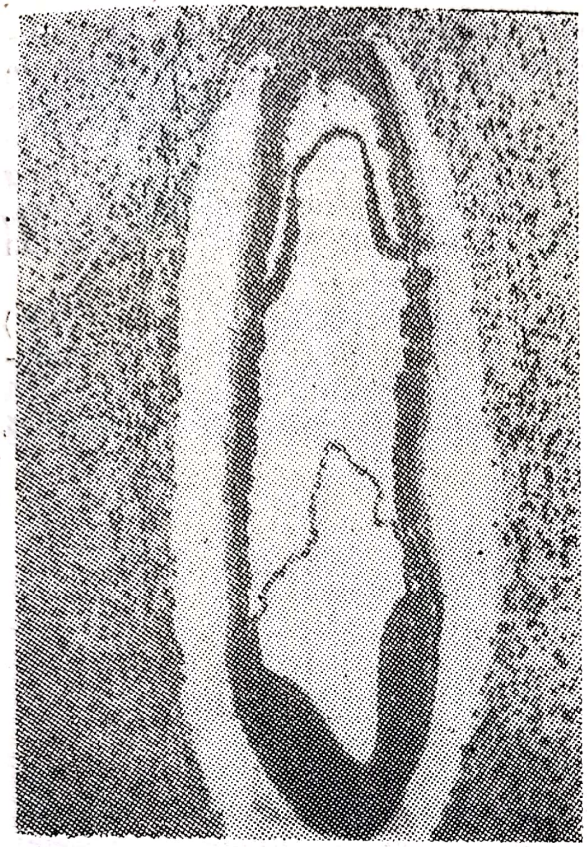


Fig. 3. — Embrion de șobolan, z. 10 gest. Aspect normal.

Fig. 4. — Embrion de șobolan, z. 10 gest. Etanol i.v. z. 6—8 gest. Retardare marcată.

Fig. 5. — Embrion de șobolan, z. 10 gest. Etanol i.v. z. 6—8 gest. Lipsa structurilor embrionare, persistența sacului vitelin.

Fig. 6. — Embrion de șobolan, z. 10 gest. Etanol i.v. z. 6—8 gest. Cilindru embrionar puternic malformat

Scanned with OKEN Scanner

Pentru moment, semnalările noastre repetate nu au reuşit să realizeze o „străpungere" în problema nocivităţii prenatale a consumului de alcool. Mai mult decît atît, cînd în 1972, la Congresul de la Praga al Societăţii Europene de Teratologie, am prezentat părerea şi concluziile noastre, ele au fost primite cu un vădit scepticism. (Un cunoscut teratolog francez afirma de pildă că, dacă riscul semnalat de noi ar fi real, în Franţa, luînd în considerare consumul important de băuturi alcoolice, toţi copii s-ar naşte vătămaţi, cu malformaţii !).

Merită adăugat că, într-o lucrare recentă, Streissguth şi colab. (1991) menţionează peste 2000 de contribuţii (experimentale, clinice, epidemiologice ş.a.) privind efectul nociv prenatal al alcoolului, ceea ce arată că problema a depăşit definitiv faza „discutabilă", importanţa ei practică şi teoretică fiind, cu prisosinţă, dovedită.

Scanned with OKEN Scanner

CONSUMUL DE ALCOOL LA FEMEI

Nu este scopul acestei lucrări de a dezvolta pe larg problema generală al alcoolismului sub toate aspectele sale. În legătură cu efectul consumului de alcool asupra produsului de concepţie, asupra dezvoltării prenatale a viitorului copil, ne interesează — în mod firesc — în primul rînd cota parte a femeilor în consumul general de alcool, de băuturi alcoolice. Totuşi, avînd în vedere că — după cum va reieşi din datele cuprinse într-unul din capitolele următoare — soarta copilului va depinde foarte probabil de consumul *părinţilor*, credem că o scurtă privire asupra problemei în general va contribui la înţelegerea ponderei acesteia.

Conform datelor oficiale din SUA (U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1978 — citat de Abel, 1982) la acea dată 16 milioane de americani erau băutori masivi (2 sau mai multe băuturi pe zi sau 14 sau mai multe băuturi pe săptămînă). Cu acest consum SUA stătea pe al 15-lea loc în lume, primele clasate fiind Portugalia, Franţa, Elveţia şi R.F.Germania.

În 1980, deci relativ recent, Adunarea Generală a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii a analizat, pe baza unui raport special situaţia alcoolismului în lume. Cîteva date ale acestui material vor fi edificatoare. Se poate constata că, printre altele, consumul de băuturi alcoolice contribuie, într-un procent însemnat la următoarele „perturbări" majore ale calităţii vieţii umane : îmbolnăviri psihice, creşterea mortalităţii generale, diferite accidente inclusiv accidentele de muncă şi de circulaţie *, criminalitatea, probleme matrimoniale (divorţuri, destrămarea familiilor, influenţe negative asupra vieţii copiilor etc.).

Pentru exemplificare în privinţa morbidităţii psihice există unele date semnificative : o treime din bărbaţii internaţi în 1972 în secţiile de psihiatrie din SUA au avut anamneză alcoolică ; acelaşi lucru se referă la 1/5 a internărilor din Argentina (1975), la 1/3 a celor îngrijiţi la secţiile de psihiatrie din Franţa (1974) şi la 40% din internările de acest fel din Australia (1974). Dealtfel, s-a evaluat că, în 1979, cheltuielile din bugetul de stat sau din alte surse pentru îngrijirea alcoolicilor sau a celor suferinzi

---

* În ţările dezvoltate consumul de alcool este cauza primară a cca. 1/3—1/2 a tuturor accidentelor de circulaţie.

Scanned with OKEN Scanner

de consecinţele indirecte ale alcoolismului se ridicau la suma de 43 miliarde de dolari. Feuerlein (1975, citat de Majewski, 1979) a întocmit un tabel privind frecvenţa alcoolicilor la acea dată, în diferite ţări (tabelul 1).

Tabelul 1

Frecvenţa alcoolicilor în diferite ţări
(după Feuerlein, 1975, citat de Majewski, 1979)

Ţara	Alcoolicii din întreaga populaţie (%)	Ţara	Alcoolici din întreaga populaţie (%)
Franţa	9,40	Elveţia	3,90
Italia	5,87	S.U.A.	2,19
Portugalia	5,65	Canada	2,27
Spania	4,63	Suedia	1,51
Austria	4,21	Norvegia	0,94
R.F.G.	3,97		

Apreciind gravitatea situaţiei, rezoluţia Adunării Generale OMS sublinia că „problemele legate de consumul şi în special de consumul excesiv de alcool figurează printre problemele principale de sănătate publică în lume şi . . . constituie un grav pericol pentru sănătatea, bunăstarea şi viaţa umană".

Iată deci o scurtă, dar relevantă introspecţie în situaţia generală. În privinţa consumului de alcool al femeilor, datele exacte sînt departe de a fi complete, dar unele constatări importante sînt totuşi posibile.

La începutul secolului femeile reprezentau cca. 5% din totalul de alcoolici (Bonner, 1953, citat de Czeizel, 1981). În ultimele decenii însă, îndeosebi după cel de-al doilea război mondial, consumul de alcool feminin este în permanentă creştere (după datele lui Gardeieva (1974, citat de Czeizel, 1981) în SUA, fosta URSS şi în alte ţări a ajuns să crească pînă la 20—30% din numărul total de alcoolici). S-a apreciat (Feuerlein, 1975, citat de Majewski, 1979) că din cei cca. 1200000 de alcoolici cronici din RFG, 2 — 300000 ar fi femei tinere de vîrstă „reproductivă". La simpozionul privind „Embriopatia alcoolică" (Frankfurt a. Main, 1986) s-a apreciat că această cifră a atins sau chiar a depăşit jumătate de milion. După Streissguth (1977) numărul femeilor alcoolice din SUA se ridică la cel puţin un milion. Din media mai multor investigaţii rezultă că în SUA aproximativ 9% din femeile gravide sînt băutoare masive. Autori suedezi ca Lundbeck (1972) şi Nilsson (1977, citaţi de Hollstedt şi colab., 1983), confirmă şi ei această creştere care — după Nilsson — ar fi mai pronunţată la femei tinere sub vîrsta de 25 ani. Din 322 femei incluse într-un studiu, publicat de Rosett şi colab. (1978), 42 (13%) erau băutoare habituale, 128 (40%) băutoare moderate iar 157 (47%) băutoare ocazionale. Într-o investigaţie făcută la Budapesta pe un eşantion de 1050 femei (Czeizel, 1981) dintre băutoarele „sistematice" (7,2%) cca. 28 — 29% aveau vîrsta între 20 şi 29 ani. După Mantek (1977) începutul consumului habitual de alcool la femei se situează fie la 25 — 30 de ani, fie cu un deceniu mai tîrziu între 35 — 40 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Raportul dintre sexe în privința alcoolismului cronic se apreciază destul de diferit. Dacă în deceniile 5 și 6 ale secolului nostru raportul general apreciat dintre femei și bărbați alcoolici era de 1 : 5 (Karpman, 1948; Lisansky, 1957 — citați de Johnson și Garzon, 1978) acest raport s-a schimbat în următoarele două decenii la cca. 1 : 3 (Cook și Gregory, 1975; Norris, 1976; Oltman și Friedman, 1965 — citați de Johnson și Garzon, 1978).

Conform unei aprecieri făcute pe baza datelor din diferite țări, repartiția pe sexe a alcoolicilor în populație ar fi de : 5% (3 — 7%) bărbați și 0,5% (0,1 — 0,7%) femei (raport OMS, 1980). După Feuerlein (1975, citat de Majewski, 1979) 7% din bărbații și 1% din femeile din RFG ar fi fost, în aceea perioadă „periclitați" de alcool.

Există — în această privință — și unele date din țara noastră. Astfel, studiul lui Dinculescu (1977), efectuat într-o regiune viticolă, a detectat printre 3568 mame un număr de 44 ca fiind consumatoare cronice de băuturi alcoolice (1,2%). Conform datelor lui Băltaru și colab. (1976) : „dacă în perioada 1956 — 1962 într-un grup de 992 etilici cercetați în orașul Iași, raportul de femei—bărbați era de 1/5, 6, în perioada 1964 — 70 raportul s-a schimbat la 1/4". Într-un studiu efectuat pe 214 femei internate în Clinica de Psihiatrie din Cluj-Napoca (Macrea și Pápai, 1976) cu tabloul unui alcoolism cronic sau cel al unei psihoze alcoolice s-a constatat o creștere însemnată a internărilor între 1970 și 1975.

Un interes deosebit — din punctul de vedere al problemei noastre — reprezintă frecvența băutoarelor „masive" în perioada sarcinii. Apreciind media unei serii de studii în acest sens, care au plasat procentajul acestor băutoare între 2 și 26% (deci cu o variabilitate foarte mare, în funcție de țară, eșantion etc.), Abel (1982) indică frecvența de 9%. Drept concluzie, conform datelor oficiale din SUA (U.S. Health and Human Services, 1980 — citat de Abel, 1982) numărul nașterilor fiind în 1979 de 3473000, aproximativ 312000 de copii au fost expuși prenatal unui consum zilnic de băuturi alcoolice. Dintre 4000 de femei interogate la naștere într-un spital din Seattle (SUA) 56% au raportat consum de alcool împreună cu droguri și/sau fumat (Streissguth, 1990).

Cercetările au relevat și unele motivații mai frecvente care pot duce la excese în consumul de alcool la femei :

— singurătatea (pierderea scopului în viață prin divorț), căsătoria copiilor, moartea soțului etc. ;
— alcoolismul soțului ;
— bătrînețea soțului ;
— boala psihică a soțului ;
— traumatisme psihice ;
— viața sexuală neîmplinită (Johnson și Garzon, 1978) ;
— conflicte familiale etc. (Mantek, 1977 ; Czeizel, 1981).

Ca dealtfel în motivația alcoolicilor în general, și aci consumul excesiv reprezintă în multe cazuri o armă dorită împotriva stării depresive.

Reies cel puțin două constatări importante în contextul problemei noastre : creșterea consumului de alcool la femei și suprapunerea acestui consum cu vîrsta „reproductivă" maximă (deceniile 3 și 4 ale vieții).

Scanned with OKEN Scanner

Încă o remarcă în paranteză. Am folosit în repetate rînduri expresii variate pentru a eticheta ingestia de băuturi alcoolice : alcoolism, consum habitual, consum crescut etc. În capitolul acestei lucrări referitor la epidemiologia embrio- şi fetopatiei alcoolice vom analiza mai detaliat „gradaţiile" consumului. Aci dorim doar să citäm o definiţie a alcoolismului dată de Jellinek în 1946 (dealtfel autorul unei clasificări fundamentale pentru aprecierea alcoolismului) :

„Alcoolici sînt acei băutori excesivi a căror dependenţă a atins un nivel la care se manifestă prin perturbări psihice apreciabile sau printr-un deranjament al sănătăţii corporale şi psihice, al relaţiilor interpersonale şi al existenţei sociale şi economice. Din aceste motive ei necesită tratament medical".

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL ANATOMO-CLINIC

Deşi există relatări foarte vechi, Lamache (1967, citat de Strömland, 1985) a fost primul care a atras atenţia din punct de vedere clinico-epidemiologic asupra faptului că abuzul matern de alcool poate avea efecte negative asupra fătului uman în dezvoltare. Într-un raport privind 3352 de copii cu anomalii, 1245 copii erau descendenţii unor părinţi alcoolici, prezentînd retardare în creştere, deficienţe mintale şi anomalii structurale. Efectele au fost mai pronunţate în cazurile în care alcoolismul matern a continuat şi în perioada sarcinii.

Lemoine şi colab. (1968), într-un studiu efectuat pe 127 copii ai unor părinţi alcoolici, au făcut de fapt prima descriere a sindromului anatomo-clinic, menţionînd diferite anomalii cranio-faciale, prematuritate, greutate mică la naştere, modificări care se menţin şi în primii doi ani postnatali. Principalele malformaţii observate (în 25% din cazuri) au fost palatoschizis şi anomalii cardiace. S-au descris de asemenea : retardarea psihomotoare, IQ de 70, agitaţie şi instabilitate resp. tulburări de comportament. Autorii au atribuit sindromul descris atît „impregnării" fătului cu alcool cît şi perturbărilor nutritive şi metabolice ale mamei.

Ulleland şi colab. (1970) au studiat 12 copii ai unor mame cronic alcoolice, găsind la 8 copii retardarea creşterii, subponderabilitate, microcefalie şi retardare statomotorie (la 5 copii).

Primii care au publicat un grup de cazuri clinice analizate sistematic au fost Jones şi Smith (1973) şi Jones şi colab. (1973) din colectivul de la Seattle (SUA). Ei au conturat un sindrom pe care l-au denumit „sindrom alcoolic fetal" (fetal alcohol syndrome — FAS). Caracteristicile sindromului includeau : retardarea dezvoltării prenatale (cu lungimea, greutatea şi circumferinţa capului scăzute la naştere), diferite anomalii cranio-faciale (dismorfism cranio-facial) anomalii ale membrelor şi articulaţiilor, anomalii cardiace, deficienţe psihice şi retardarea dezvoltării motorii.

Discutînd observaţiile prezentate, autorii primei lucrări menţionează avertismentul exprimat în primele lucrări experimentale ale colectivului din Timişoara.

După apariţia lucrărilor lui Jones şi Smith, numărul studiilor în acest domeniu a fost şi continuă să fie în creştere, îndeosebi în cadrul unor colective din SUA (Seattle), Germania, Franţa, Suedia etc. Astfel, Ma-

Scanned with OKEN Scanner

jewski (1981) menţionează deja 400 de cazuri publicate iar Streissguth (1983) peste 500 de cazuri.

Sindromul este actualmente bine conturat, ca o entitate nosologică bazată pe numeroase cazuri publicate. Cercetătorii germani (Majewski şi colab., 1976) propun pentru sindrom denumirea de „embriopatie alcoolică", ceea ce reflectă mai bine faptele rezultate pînă acum din cercetările anatomo-clinice şi experimentale. După părerea noastră, denumirea cea mai adecvată ar fi „embrio- şi fetopatia alcoolică" (EFA), termen pe care-l vom folosi în continuare. Termenul propus de Majewski şi colab. apare limitat deoarece, după cum va reieşi din capitolele următoare, modificările patologice îşi pot avea originea de-a lungul întregii perioade prenatale. Făcînd abstracţie de unele diferenţe minore, aprecierea anatomo-clinică a sindromului este practic identică la toate colectivele.

Încercînd o clasificare care să cuprindă toate simptomele semnalate de diferiţi autori (Lemoine şi colab., 1968; Berysma (red.), 1969, Ulleland şi colab., 1970; Marrison şi Stewart, 1971; Ulleland, 1972; Jones şi Smith, 1973; Jones şi colab., 1973; Christoffel şi Salafsky, 1975; Tenbrinck şi Buchin, 1975; Majewski şi colab., 1976; Mulvihill şi Yeager, 1976; Streissguth, 1976, 1983; Dinculescu, 1977; Fryns şi colab., 1977; Havlicek şi colab., 1977; Majewski, 1977; 1978, 1979, 1981; Sander şi colab., 1977; Bierich, 1978; Clarren şi Smith, 1978; Clarren şi colab., 1978, 1985; Dupuis şi colab., 1978; Fried şi Ravin, 1978; Hanson şi colab., 1978; Landesman-Dwyer şi colab., 1978; Streissguth şi colab., 1978, 1984, 1990; Marrison şi Maykut, 1979; Peiffer şi colab., 1979; Püschel şi Seifert, 1979; Rivard, 1979; Rosett şi colab., 1979; Abel, 1980, 1984; Newman şi Correy, 1980; Qazi şi colab., 1980, Clarren, 1981, 1982; Czeizel, 1981; Finnegan, 1981; Von Holtorff şi Hinkel, 1981; Johnson şi colab., 1981; Strömland, 1981, 1985; Pauli şi Feldman, 1986 şi alţii) prezentăm următoarele aspecte.

1. Tulburări de creştere pre- şi postnatale

Se manifestă prin lungimea, greutatea şi circumferinţa capului reduse la naştere, precum şi dezvoltarea deficitară a ţesutului adipos (statură mică şi subponderalitate).

2. Modificări structurale ale sistemului nervos central (S.N.C.)

Anatomo-patologic, la nivelul creierului se poate observa o retardare a creşterii (microencefalie) şi diferite anomalii macro- sau microscopice, printre care: cortex incomplet dezvoltat cu microgirie sau agirie, heterotopia ţesutului neuroglial în leptomeninge, migrare dezorganizată a elementelor neuronale, hidrocefalie internă, leziuni distrofice, pînă la siringomielie, microdisplasie şi tendinţă la pierdere spongiformă de ţesut în ariile talamice şi hipotalamice, alteraţii spongiforme ale nervului optic, anomalii structurale ale cerebelului, agenezia corpului calos, heterotipia ţesutului plexurilor coroide.

Scanned with OKEN Scanner

Clarren şi colab. (1985) au sistematizat principalele modificări cerebrale găsite la cele 16 cazuri de autopsie din literatură (Jones şi Smith, 1973, 1975 — 1 caz ; Clarren şi colab., 1978 — 3 cazuri ; Majewski, 1978 — 1 caz ; Pfeiffer şi colab., 1979 — 6 cazuri ; Wisnievski şi colab., 1985 — 5 cazuri). Reproducem mai jos, în tabelul 2, datele menţionate.

Tabelul 2

Modificări neuropatologice la 16 pacienţi cu EFA

	Grav	Uşor
Malformaţii cerebrale 14/16		
heterotopii neurogliale	2	10
disgenezie corticală	3	7
disgenezie nucleară	3	2
agenezia corpului calos	3	1
agenezia comisurii anterioare	1	1
Distrugeri ale subst. albe cerebrale 5/16		
hidrocefalie ex vacuo		6
leucomalacie periventriculară		1
chisturi		1
Disgenezie cerebrală 10/16	4	6
Disgenezia trunchiului cerebral 4/16	3	1

Trebuie accentuat că, pe lîngă aceste componente malformativ structurale, investigaţiile au scos în evidenţă importanţa modificărilor funcţionale postnatale ale S.N.C., care, de fapt, derivă din cele structurale (vezi mai jos).

3. Tulburări neuropsihice şi de comportament

Prima semnalare clinică a EFA (Lemoine şi colab., 1968) menţiona printre altele, la cei 127 copii analizaţi, scăderea inteligenţei (IQ mediu : 70). Cercetările ulterioare privind dezvoltarea neuropsihică şi comportamentul la descendenţii mamelor alcoolice au confirmat observaţia amintită şi au conturat şi alte efecte în această sferă.

În primul rînd, o serie de autori au constatat în continuare scăderea IQ. Astfel, Jones şi colab. (1973), în cadrul „Studiului colaborativ perinatal" efectuat în SUA pe 50000 gravide, găsesc la 23 copii de alcoolice un IQ sub 80. Streissguth (1976) găseşte, la copii de 7 ani, de la 23 mame alcoolice un IQ mediu de 81 faţă de 95 la martori selectaţi (la 44% din copii, faţă de 11% la martori IQ era sub 79). Olegård şi colab. (1979, citaţi de Streissguth, 1983) determină la 19% din copii cu simptome ale sindromului, un IQ sub 70 iar la 10 — 12% din copii unor mame cu consum sigur de alcool în timpul sarcinii un IQ între 50 — 70. Alţi autori, din diferite ţări (Dehaene şi colab., 1977 — citaţi de Abel, 1980 ; Majewski, 1978 ; Streissguth şi colab., 1978 ş.a.) confirmă pe diferite grupe de copii primele observaţii. Czeizel şi colab. (1981) au intreprins la Budapesta un

Scanned with OKEN Scanner

studiu amplu al copiilor proveniţi din mame alcoolice. În cadrul acestui studiu s-au executat diferite teste psihometrice, găsindu-se IQ retardat la 31,3% din copii în cazul unui consum matern masiv şi la 15,9% din copiii mamelor cu consum redus. Trebuie menţionat că unii autori (de ex. Shaywitz şi colab., 1980 — citaţi de Streissguth, 1983) determină însă un IQ normal (82 — 113) la 15 copii care prezintă alte tulburări neuropsihice.

Urmărirea mai îndelungată cu testări repetate (de pildă, la un lot de 17 copii urmăriţi de Streissguth şi colab., 1978) a arătat că retardarea psihică nu se recuperează decît în mică măsură (vezi şi mai departe).

Pe lîngă retardarea psihică variabilă s-au stabilit şi o serie de alte simptome neuropsihice. Astfel, încă la începutul anilor '70 (deci înaintea publicării cazurilor de către Jones şi colab., 1973), Cantwell (1972, citat de Finnegan, 1981) şi Morrison şi Stewart (1971) au detectat diferite disfuncţii ca hiperactivitate involuntară, atenţie de scurtă durată, concentrare slabă, impulsivitate, slabă adaptabilitate la schimbare de mediu, mai tardiv slabe performanţe la şcoală (probleme cognitive şi perceptuale). Streissguth (1976) găseşte la sugari tulburări ale funcţiilor mîinii, activitatea motorie grosolană întîrziată, fenomene de autostimulare (mişcările capului etc.), hiperactivitate, atenţie slăbită. Pierog şi colab. (1977 — citaţi de Finnegan, 1981) observă la 6 — 12 ore după naştere iritabilitate crescută, tremor, creşterea tonusului muscular, accelerarea respiraţiei, hiperacuzie, opistotonus, vărsături. Havlicek şi colab. (1977) şi Rosett şi colab. (1979) constată tulburări ale somnului (durată mai scăzută, somn agitat) iar Havlicek şi colab. găsesc la 6 săpt. după naştere un EEG anormal în diferitele stadii ale somnului (semne de activitate exagerată). Landesman-Dwyer şi colab. (1978) determină prin înregistrări electronice tremor al corpului, prelungirea stării de veghe, poziţia spre stînga a capului, frecvenţa crescută a mişcării mîinii la gură, iar Sander şi colab. (1977) notează, într-un studiu efectuat la un spital orăşenesc din Boston, la copii unor băutoare ocazionale, hipotonie şi probleme ale ritmului somn—veghe. Într-un studiu mai amplu, pe descendenţii a 250 alcoolice, în comparaţie cu copii ale mamelor consumatoare medii sau cu consum rar, Streissguth şi colab. (1978) constată o reacţie mai slabă la stimuli excesivi şi un nivel scăzut la excitabilitate. Tot în cadrul acestui studiu se constată perturbări ale unor reflexe legate de supt. Un alt studiu, mai recent, al aceluiaşi colectiv din Seattle (Streissguth şi colab., 1984) urmăreşte pe un lot de 417 copii de la mame cu consum relativ redus de alcool, diferiţi indici neuropsihici în prima zi de viaţă, la 8 luni şi la 4 ani. În prima zi se constată scăderea posibilităţii de adaptare la stimuli repetaţi sau redundanţi, scăderea puterii de supt şi a latenţei la primul supt, o serie de modificări neuro-musculare (vezi mai sus, Landesman-Dwyer şi colab., 1978). La 8 luni se constată scăderea unor indici psihomotori şi psihici, iar la 4 ani apare o scădere a atenţiei susţinute în corelaţie inversă cu consumul de alcool, reactivitate perturbată etc. Comparînd evoluţia a 49 copii cu embrio- şi fetopatie alcoolică cu 28 copii martori, Steinhausen şi colab. (1982, citaţi de Streissguth şi LaDue, 1987) au găsit următoarele probleme ale dezvoltării cu o incidenţă semnificativ crescută : complicaţii neonatale, dificultăţi la supt, creşterea întîrziată, îmbolnăviri grave la vîrsta de 1 — 2 ani, retardarea dezvoltării motorii, a vorbirii şi a obişnuin-

Scanned with OKEN Scanner

ţei cu toaleta, perturbări ale comportamentului în vîrsta preşcolară. Conry (1990) publică rezultatele unei investigaţii complexe neuro-psihologice la 19 copii şi tineri cu EFA resp. cu „efecte alcoolice fetale" (vezi pag. 32), dintr-o colectivitate de indieni. S-au înregistrat diferenţe însemnate, semnificative faţă de martori la copiii cu EFA (la majoritatea indicilor examinaţi) şi mai puţin exprimate la grupul celălalt (IQ, teste de vocabular, timp de reacţie, putere de prindere ş.a.). Nanson şi Hiscock (1990) au testat comparativ perturbări ale atenţiei şi de comportament la un grup de 20 copii cu EFA sau „efecte alcoolice fetale" şi un grup identic de copii cu „deficit atenţional". Rezultatele fiind similare la ambele grupe, pare verosimil ca cel puţin o parte a cazurilor cu „deficit atenţional" să se datoreze consumului matern „obişnuit" („social" cu termenul folosit în literatura anglo-saxonă) de băuturi.

4. Dismorfismul cranio-facial

Se manifestă prin microcefalie cu occiputul aplatizat, păr foarte fin sau hipertricoză, frunte îngustă şi bombată. La nivelul ochilor apar: fante palpebrale scurte (blefarofimoză), microftalmie, ptoză uni- sau bilaterală, epicant (plică mongoloidă), pseudohipertelorism, strabism, nistagmus pendular. La examenul fundului de ochi poate să apără hipoplazia nervului optic (aria papilei nervului optic redusă, cu margini neregulate), sinuozitatea pronunţată a vaselor retiniene. Funcţional s-au constatat tulburări de vedere în 90% din cazuri — cu scăderea acuităţii vizuale, miopie pînă la moderată hiperopie, imposibilitate de fixare (Strömland, 1985). În regiunea nasului se observă: nas scurt cu narinele răsfrînte înafară (dorsum nasi scurtat şi lăţit), dînd aşa-numitul „nas de trompetă", filtrum hipoplazic, şanţuri nasolabiale accentuate, distanţa nazo-labială mediană mărită. La nivelul cavităţii bucale şi bărbie: hipoplazie maxilară sau mandibulară — ceea ce duce la diferite aspecte de micrognatism, retrognatism sau prognatism, vermilionul buzei superioare îngust, „buză de iepure", dinţi mici cu defecte de smalţ, palat boltit, înalt sau palatoschizis. La nivelul urechii: pavilion slab dezvoltat, diferite anomalii ale pavilionului etc. (fig. 7).

Clarren şi colab. (1987) au folosit o serie de metode morfometrice pentru a determina modificările de formă a feţii în cazurile de embrio- şi fetopatie alcoolică. S-a studiat poziţia relativă a unor repere biologice homoloage, concretizată prin măsurători făcute în 23 puncte ale feţei la copiii afectaţi faţă de martori, iar datele obţinute au fost introduse în computer (metoda de analiză elaborată de Bookstein, 1986, citat de Clarren şi colab., 1987). Rezultatele au evidenţiat, în cazurile de embrio- şi fetopatie alcoolică:

— etajul mijlociu al feţei alungit şi aplatizat;
— fante palpebrale scurtate;
— distanţa dintre buza superioară şi ureche mărită;
— retrognatism.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 7. — Dismorfismul cranio-facial în EFA. Principalele caracteristici.

5. Modificări morfo-funcţionale ale trunchiului şi extremităţilor

S-a observat : stern în carenă (*pectus carinatum* sau *pectus excavatum*), os xifoid bifid, scolioză, luxaţie a şoldului, polidactilie, clinodactilie (flectarea degetului 5 datorită scurtării ultimei falange), camptodactilie (flectare permanentă), sindactilie, încălecarea degetului 2 peste 3, brachimetatarsie sau metacarpie, hipoplasia ultimelor falange şi a unghilor, mişcări limitate în articulaţii (degete, cot, mai ales pronaţia şi supinaţia), fuziuni carpiene, pseudoepifize metacarpiene, sinostoze radiculare.

Pe lîngă malformaţiile amintite ale membrelor, unii autori au descris la copiii unor femei alcoolice malformaţii majore, ca : ectrodactilie, hipoplazia izolată a policelui (Herman şi colab., 1980 — citaţi de Pauli şi Feldman, 1986), hemimelie la membrele superioare şi amelie la membrele inferioare (Van Rensburg, 1981 — citat de Pauli şi Feldman, 1986), amelie completă a membrelor superioare (Pauli şi Feldman, 1986). De menţionat că, malformaţiile observate de către ultimii autori s-au asociat cu simptome malformative tipice pentru EFA de diferite grade de exprimare.

6. Anomalii ale dermatoglifelor

Tillner şi Majewski (1978, citaţi de Majewski, 1979) consideră că pentru EFA următoarele modificări ale dermatoglifelor apar caracteristice : o porţiune brusc cudată, interdigitală, a şanţului palmar superior, şanţul palmar median rudimentar şi şanţul tenar adînc (fig. 8).

Quazi şi colab. (1980), analizînd dermatoglifele a 42 copii (19 băieţi şi 23 fete) cu EFA, sintetizează rezultatele obţinute (tabelul 3).

Scanned with OKEN Scanner

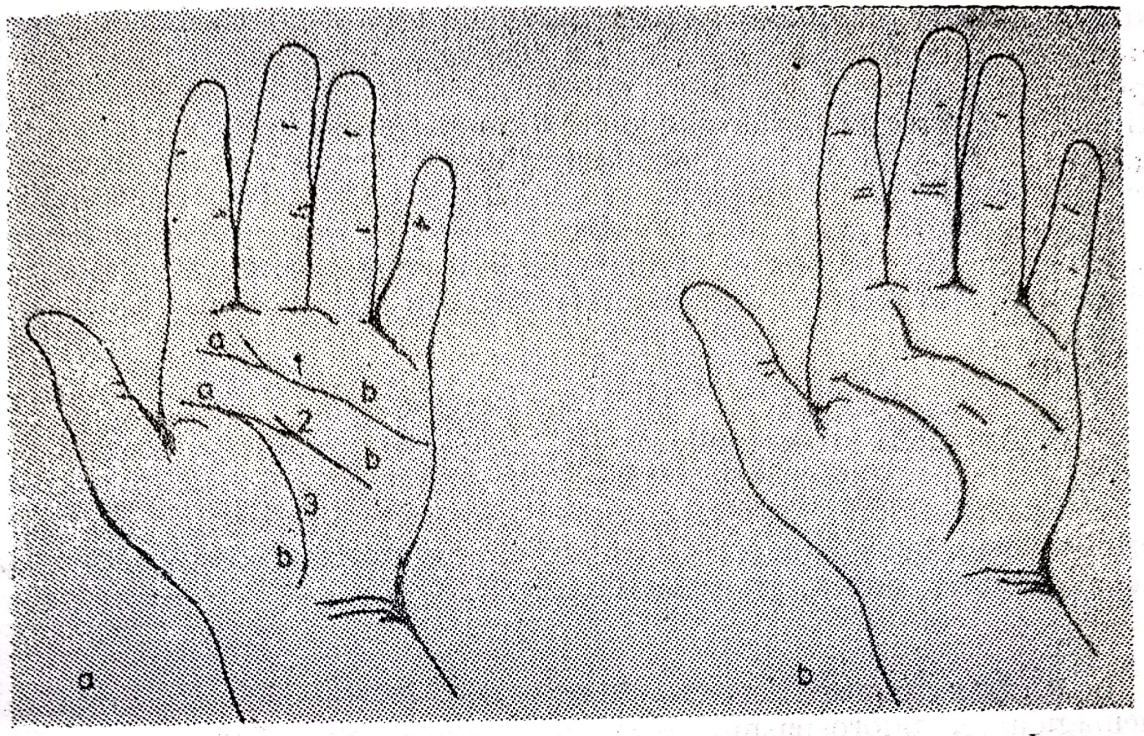


Fig. 8. — Anomalii ale dermatoglifelor: a) aspect normal: 1 — șanț palmar superior; 2 — șanț palmar median; 3 — șanț tenar; b) aspect anormal (vezi text).

Tabelul 3.

Modificări ale dermatoglifelor la copii cu EFA
(după Quazi și colab., 1980)

	Pacienți	
	sex masculin	sex feminin
Desenul degetelor:		
anse ulnare	semnific. crescute	semnific. crescute
anse radiale	nemodificate	semnific. crescute
vîrtejuri	semnific. crescute	semnific. scăzute
indice de intensitate	nemodificat	semnific. scăzut
Desenul halucelui:		
anse distale	semnific. crescute	semnific. crescute
vîrtejuri	nemodificate	semnific. scăzute
Creste palmare:		
Simiene	semnific. crescute	semnific. crescute
Sidney	semnific. crescute	nemodificate
Linii de tip C:		
ulnare	semnific. crescute	semnific. crescute
Linii de tip D:		
5	semnific. crescute	nemodificate
7	nemodificate	semnific. crescute
9	nemodificate	semnific. crescute

7. Anomalii cardio-vasculare

Au fost identificate o serie de defecte ce au fost clasificate de Dupuis și colab. (1978) astfel: cardiopatii severe — greu tolerate, care duc la moarte —, ca: defecte septale ventriculare, stenoza istmului aortic,

Scanned with OKEN Scanner

stenoza arterei pulmonare ; cardiopatii bine tolerate — ca defecte septale interatriale ; cardiopatii minore. Un studiu al lui Löser şi colab. (1987) pe 122 copii (60 fete, 62 băieţi) cu embrio- şi fetopatie alcoolică diagnosticată, a evidenţiat — folosind metode moderne de investigaţii cardiologice — la 49 copii (40%) anomalii cardiace : defecte septale interventriculare (19), defecte septale interatriale (18), defecte valvulare atrioventriculare (3), tetralogia Fallot (4) alte defecte (5). Observaţii microscopice şi electronoptice pe biopsii cardiace de la 3 copii operaţi (cu mame suferinde de boala alcoolică) au sugerat existenţa unei cardiomiopatii caracteristice.

8. Anomalii uro-genitale

La fete — hipoplazia labiilor mici, hipertrofia clitorisului ; la băieţi — criptorchism, hipospadias, malformaţii ale ureterului (stenoze), hipoplazie renală, rinichi dublu, diverticuli vezicali.

9. Alte anomalii: gastroschizis, hernii diafragmale sau ombilicale, hemagioame, pilorospasm.

10. Tulburări imunologice şi hematologice

Se manifestă prin scăderea numărului de limfocite formatoare de rozete, scăderea răspunsului la stimulare cu mitogeni (fitohemaglutinină, concanavalină A etc.), limfocitopenie, eozinofilie, disgamaglobulinemie, scăderea IgA şi IgB, hipersensibilitate cutanată (Johnson şi colab., 1981). Copiii prezintă o susceptibilitate crescută la îmbolnăviri infecţioase postnatale. Se semnalează mai frecvent : bronşite, pneumonii, tuberculoză, dispepsii, gastroenterite, toxicoze, infecţii ale căilor urinare, meningite, infecţii virale, micoze.

11. Gradul de exprimare al simptomelor

Desigur, această multitudine de simptome nu apare totdeauna concomitent, sînt simptome ce apar mai frecvent, iar altele sînt rare.

Tabelul 4, reprodus după datele colectivelor din Seattle şi Tübingen, arată situaţia aproximativă în această privinţă.

De menţionat că, după cum reiese dintr-o lucrare recentă a lui Majewski (1987), dublarea numărului de cazuri proprii analizate nu a modificat frecvenţa diferitelor simptome.

După cum reiese din tabel, datele celor două colective îndepărtate geografic, se suprapun în caracteristicile lor esenţiale (cu o variabilitate firească). Această constatare pledează şi ea pentru existenţa unui sindrom caracteristic, cel puţin în ceea ce priveşte anomaliile principale, ca incidenţă şi gravitate. De altfel, multiplele cazuistici, publicate în ultimii ani în diferite ţări ale lumii subliniază şi ele realitatea sindromului morfofuncţional iniţial constatat.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4

Simptomatologia EFA

Colectiv Seattle (SUA) (Clarren și Smith, 1978)	Colectiv Tübingen (RFG) (Majewski, 1979)
SIMPTOME PRINCIPALE (50 — 100%)	
Retardare mintală moderată sau redusă	Retardare stato-motorie și psihică
Microcefalie	Microcefalie
Coordonare slabă, hipotonie	Hiperactivitate
Iritabilitate în copilărie	Hipotonia musculaturii
Hiperactivitate	Retardarea creșterii intrauterine
Deficiență de creștere pre- și postnatală	Epicantus
Scădere disproporțională a țesutului adipos	Dorsum nasi scurtat
Fante palpebrale scurte	Pliuri nazo-labiale accentuate
Nas scurt îndreptat în sus	Hipoplazia mandibulei
Filtrum hipoplazic	Buza superioară îngustă
Maxilar hipoplazic	Dermatoglife anormale
Buza superioară îngustă	Clinodactilie
Retrognație în copilărie	
Micrognație sau prognație relativă în adolescență	
SIMPTOME FRECVENT ASOCIATE (25 — 50%)	
Ptoză, strabism, epicantus	Ptoză, axe palpebrale antimongoloide
Urechе rotată posterior	Palat boltit
Creste palatine laterale proeminente	Pectus excavatum
Defecte septale interatriale	Defecte cardiace
Hipoplazia labiilor	Anomalii ale organelor genitale
Hemangioame	Depresiune sacrală
Dermatoglife aberante	
Pectus excavatum	
SIMPTOME OCAZIONAL ASOCIATE (1 — 25%)	
Miopie, microftalmie, blefarofimoză	Blefarofimoză
Pavilionul urechii slab dezvoltat	Palatoschizis
„Buză de iepure", palatoschizis, dinți mici cu defecte de smalț	Camptodactilie
Defecte septale interventriculare, anomalii ale vaselor mari, tetralogia lui Fallot	Hipoplazia ultimelor falange și a unghiilor
Hipospadias, rinichi mici rotați, hidronefroză	Supinație îngreunată
Hirsutism în copilărie	Luxația șoldului
Mișcare limitată a articulațiilor	Hemangioame
Hipoplazia unghiilor, polidactilie, sinostoză radio-ulnară	Hernii
Pectus carinatum, os xifoid bifid, scolioză	Anomalii ale aparatului uro-genital
Hernii diafragmale, ombilicale	

Grupul de studiu al efectelor fetale ale alcoolului din cadrul Societății de Cercetare a Alcoolismului (SUA) a recomandat următoarele criterii pentru diagnosticul EFA : „Diagnosticul de EFA (în textul original „fetal alcohol syndrome" — FAS — *n.aut.*) se stabilește atunci cînd se con-

Scanned with OKEN Scanner

firmă o anamneză cu abuz alcoolic matern şi cînd, pe baza examinării, copilul îndeplineşte trei criterii : (1) retardare de creştere pre- sau postnatală (înălţime şi greutate sub al 10-lea percentil după corecţia privind vîrsta gestaţională); (2) disfuncţia sistemului nervos central (perturbare neurologică, întîrziere în dezvoltare sau handicap intelectual); (3) dismorfism craniofacial caracteristic, incluzînd cel puţin două din următoarele trei componente : microcefalie (circumferinţa capului sub al treilea percentil), microftalmie sau fante palpebrale scurte şi filtrum slab dezvoltat, buză superioară subţire şi aplatizarea zonei maxilare" (Conry, 1990).

În cadrul simptomelor dismorfogenetice enumerate apar şi aşanumitele *anomalii minore*, care — în ultimul timp — se bucură de o atenţie crescîndă din partea teratologilor. Într-adevăr, aceste mici devieri de la morfogeneza normală, fără însemnătate patologică deosebită, dar fiind apreciate drept „semnalizatoare" ale malformaţiilor majore ascunse, apar — după investigaţiile lui Czeizel şi colab. (1981) — aglomerate în cazurile de sindrom alcoolic embrio-fetal. După părerea autorilor, pe lîngă simptomele esenţiale, diagnosticul sindromului trebuie să ţină cont şi de aceste „semnale" *.

După gradul de afectare, Majewski (1981) a clasificat sindromul în 3 variante : slab exprimat, moderat şi puternic afectat.

Gradul III (puternic afectat) : pe lîngă faptul că, se ştie că mama a consumat alcool, se găsesc şi la copil 5 — 6 simptome din cele enumerate, cum ar fi : hipotrofie (greutate scăzută, lungime scăzută la naştere, microcefalie), retardare stato-motorie şi mintală, hiperactivitate motorie, dismorfism cranio-facial caracteristic.

Gradul II (moderat afectat) : caracterizat prin dismorfism craniofacial mai puţin evidenţiat, hiperexcitabilitate, hipotonie musculară, retardarea stato-motorie şi mintală mai puţin exprimată.

Gradul I (slab exprimat) : este oligosimptomatic şi destul de greu de diagnosticat, pentru că unele semne minore dispar cu timpul. În acest caz se observă numai o creştere întîrziată, greutate mică, microcefalie (fig. 9 — 12).

Deoarece cazurile de multe ori nu se pot încadra perfect într-un grad sau altul, autorii au preconizat un sistem de punctaj, după care gradul III trebuie să întrunească 40 de puncte, gradul II, 30 — 39 de puncte, iar gradul I sub 30 de puncte. Punctajul se obţine prin sumarea punctelor (1 — 4) atribuite diferitelor simptome morfofuncţionale. După cum subliniază Majewski (1987) aprecierea gradului de afectare şi în consecinţă punctajul pe baza aspectelor morfologice (chiar şi diagnosticul) devin — la copiii mai mari — problematice.

În ceea ce priveşte cazurile în care, cu toată anamneza alcoolică, descendenţii nu arată tabloul complet al sindromului, unii autori preferă să vorbească despre „efecte alcoolice fetale" — EFA (Fetal alcohol effects — FAE) (Abel 1984). Este vorba de fapt despre o variantă a clasificării lui Majewski (gradul I şi II încadrîndu-se în noţiunea de EFA). Subliniem totuşi

---

* Anomaliile minore cel mai frecvent asociate sindromului alcoolic au fost : palat „gotic", epicant, deformări toracice minore, clinodactilie, implantarea joasă a pavilionului urechii, depresiune sacro-coccigiană, camptodactilie.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 9. — Copil cu EFA, gradul III — 6 săpt. (după Majewski, 1979).

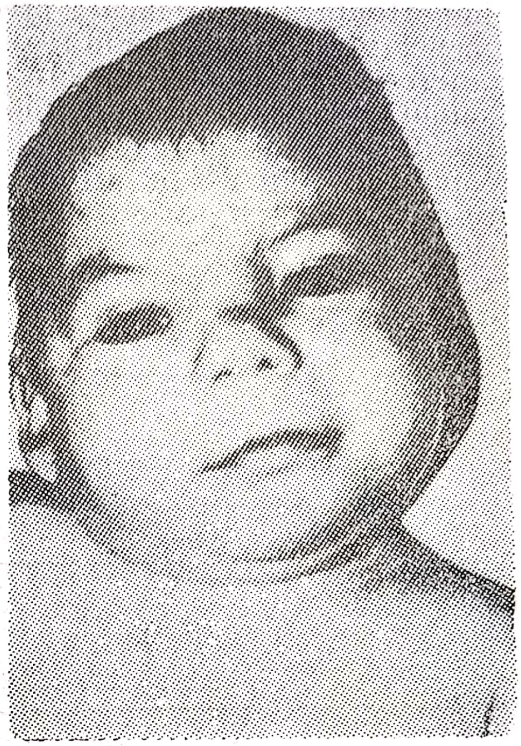


Fig. 10. — Copil cu EFA, gradul III — 11 săpt. (după Majewski, 1979).

Fig. 12. — Copil cu EFA, gradul II—12 luni (după Majewski, 1979).

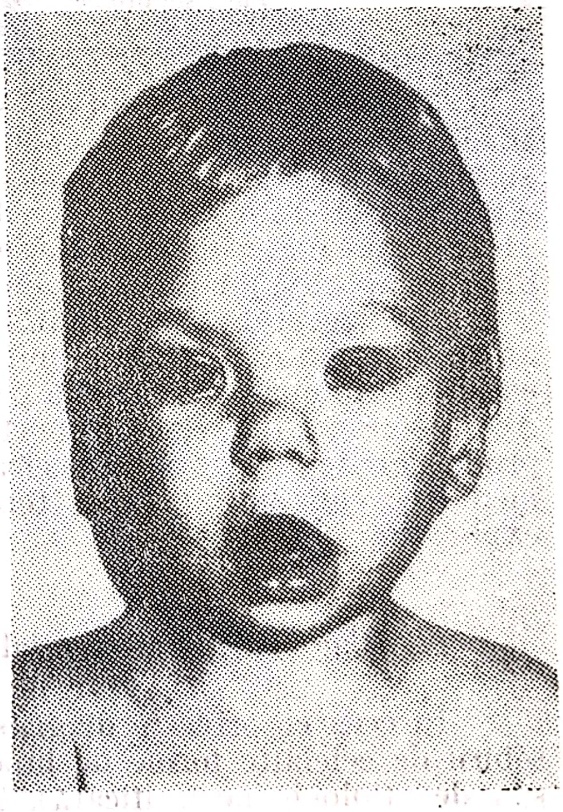


Fig. 11. — Copil cu EFA, gradul III — — 2 1/2 ani (după Majewski, 1979).

Scanned with OKEN Scanner

importanţa unor asemenea precizări care sînt departe de a fi numai denomenclatură. Ca dealtfel în toate îmbolnăvirile cu origine prenatală, sîntem interesaţi de *orice* modificare patologică indusă (în cazul nostru de consumul de alcool), iar diagnosticul şi măsurile posibile nu vor depinde neapărat de prezenţa obligatorie a tuturor simptomelor cardinale. Faptul că copilul examinat este sau nu purtătorul unor efecte ale consumului matern de alcool nu poate fi dedus în mod mecanic din prezenţa sau absenţa simptomelor cardinale. Printre altele, aceasta reiese clar din corelarea acestor simptome cu modificările patologice ale creierului găsite la autopsie (tabelul 5).

Tabelul 5

Corelaţia gravităţii simptomelor clinice cu modificările morfologice cerebrale (după Clarren şi colab., 1985)

Aspectul clinic	Modificări cerebrale	
	grave	uşoare
Facies/creştere/malformaţii	2	5
Facies/creştere	2	1
Facies/malformaţii	—	2
Facies	1	1
Creştere	—	1
Fără simptome	—	1

În legătură cu gradul de exprimare a diferitelor simptome ale FAE unele observaţii sînt deosebit de revelatoare. Ne referim la apariţia sindromului la gemeni mono- sau dizigotici. Palmer şi colab. (1974 — citaţi de Christoffel şi Salafsky, 1975) au observat la gemenii monozigotici ai unei mame alcoolice diferenţe în apariţia unor anomalii : dermatoglife diferite, apariţia doar la unul din ei a ptozei, a mamelonului supranumerar, a scurtării degetului 5 al mîinii. La rîndul lor, Christoffel şi Salafsky (1975) au analizat un caz în care, unul din gemenii expuşi alcoolului prezenta o embrio- şi fetopatie exprimată pe cînd la celălalt simptomele erau minime. Aceste observaţii atestă importanţa unor diferenţe în susceptibilitate a produşilor de concepţie ai aceleaşi mame, faţă de noxe identice — fenomen frecvent întîlnit şi în teratologia experimentală care-şi aşteaptă explicaţia.

12. Diagnosticul diferenţial

În ceea ce priveşte diagnosticul diferenţial, se pune problema deosebirii de celelalte forme de hipotrofie intrauterină (determinate genetic sau de etiologie neclarificată). Toate aceste forme sînt însă mai puţin frecvente decît EFA (Majewski, 1979). Următoarele sindrome prezintă aspecte similare cu EFA (Majewski, 1979) :

Scanned with OKEN Scanner

— *Sindromul Silver-Russel* — este o formă de hipotrofie de etiologie neclară, caracterizată prin macrocefalie relativă (creşterea creierului fiind totuşi insuficientă, la o anumită vîrstă devine microcefalie), statură mică, faţă de formă triunghiulară, gura arcuită în jos, degete scurte, sindactilia degetelor 2 şi 3 de la picior, modificări ale dermatoglifelor. Lipseşte dismorfismul facial caracteristic.

— *Sindromul Cornelia de Lange* — asemănare în privinţa microcefaliei şi retardării mintale şi de creştere, a modificărilor nasului, gurii şi bărbiei şi a anomaliilor cardiace. Este însă prezentă o brahicefalie, oligodactilie, hirsutism, deformări ale degetelor mîinilor şi picioarelor, modificări caracteristice ale dermatoglifelor şi frecvent sinophris (sprîncene concrescute) (fig. 13).

Fig. 13. — Copil cu sindrom Cornelia de Lange (după Alter, 1968).

— *Trisomia 18* — în acest caz sînt frecvente anomaliile cardiace. Diferă de EFA prin prezenţa microstomiei, a sternului scurt, a halucelui scurt, a comptodactiliei mai frecvente, a anomaliilor urogenitale în 50 — 80 % din cazuri şi bineînţeles prin prezenţa anomaliei cromozomiale, precum şi prin prognosticul nefavorabil (în 50 % din cazuri survine moartea pînă la 1 an).

— *Sindromul Dubowitz* — nu prezintă anomalii cardiace, gura este mai largă, nu este prezent vermilionul buzei superioare subţire, dinţii sînt mari, sînt frecvente eczemele, sindactiliile cutanate ale degetelor de la picior. Hiperexcitabilitatea, hipotonia musculară şi retardarea psihică sînt în schimb similare EFA.

— *Sindromul Seckel* — este foarte rar, probabil autosomal recesiv şi se caracterizează printr-un nanism pronunţat, hipotrofie intrauterină şi postnatală, microcefalie şi retrogenie pronunţată şi nas în formă de cioc.

Scanned with OKEN Scanner

— *Sindromul Bloom* — e un sindrom autosomal recesiv caracterizat prin microcefalie (dar inteligenţă normală), prezenţa unor exanteme dependente de lumină, lipsa anomaliilor cardiace şi prezenţa unor rupturi de cromozomi.

— *Embriopatia hidantoinică* — ce apare la 11% din copii femeilor tratate cu hidantoină. Se caracterizează prin : deficit de dezvoltare intrauterină şi postnatală, microcefalie, retardare mintală, dismorfism craniofacial, dismorfismul ultimelor falange şi al unghiilor.

— *Sindromul Smith-Lemli-Opitz* — caracterizat prin retardare psiho-motorie, blefaroptoză, nări răsfrînte înafară, micrognatism, sindactilia degetelor 2 şi 3 de la picior, hipospadias la băieţi, palatoschizis, defecte cardiace, stenoză pilorică şi polidactilie ocazională.

În toate aceste cazuri, de importanţă hotărîtoare pentru stabilirea diagnosticului este anamneza maternă.

Este cazul ca, drept încheiere a acestei succinte priviri asupra celor mai caracteristice aspecte ale sindromului anatomo-clinic, să ne referim la o problemă esenţială privind diagnosticul şi — ca urmare — „stăpînirea" mai mult sau mai puţin eficientă a cazurilor. Pe lîngă simptomele constatabile, diagnosticul se bazează în mare măsură pe datele anamnestice. Or, tocmai în această privinţă, datele obţinute de la părinţi trebuie tratate cu rezervele necesare. La fel ca în cazurile de alcoolism nelegate de graviditate, există, la cei în cauză, o tendinţă de tăinuire şi subapreciere. Astfel de exemplu, Morrow-Tlucak şi colab. (1989) au constatat că, datele obţinute de la 238 femei privind cantitatea de băuturi alcoolice consumate, la testarea din timpul graviditătii şi la 5 ani după naştere, au arătat o creştere pînă la 20× la al doilea interogatoriu. Clinicienii şi epidemiologii cu îndelungată experienţă în problema sindromului subliniază unanim (Majewski, Streissguth, Little ş.a.) necesitatea de a aborda părinţii probanzilor cu cea mai mare perspicacitate, cu tact, importanţa cîştigării încrederii prin întîlniri repetate etc.

Scanned with OKEN Scanner

I. INVESTIGAȚII EXPERIMENTALE

METODOLOGIA EXPERIMENTĂRII

Elaborarea unor modele experimentale pentru studiul diferitelor aspecte ale EFA a ridicat și ridică în continuare o serie de probleme metodologice. Unele dintre acestea se referă la alcoolizare în general, fiind comune cu cercetarea experimentală a alcoolismului. Altele sînt legate de scopul mai circumscris al deslușirii mecanismelor de dezvoltare ale embrio- și fetopatiei.

1. Reproducerea experimentală a alcoolismului cronic

Vom vedea în capitolul dedicat epidemiologiei EFA că, în privința consumului de băuturi alcoolice la om, există o clasificare (cu variante mai puțin importante) care urmărește componentele cantitative și calitative de la cel mai „banal" consum ocazional (rar sau foarte rar) pînă la cea mai gravă dependență alcoolică, pînă la alcoolismul cronic în adevăratul sens al cuvîntului. Modelele experimentale elaborate — sau care vor fi elaborate — au menirea de a reproduce, parțial sau total, la diferite animale de experiență, aceste variante ale consumului. Avînd în vedere că — după cum vom vedea într-un capitol următor — cele mai grave probleme în descendența umană se pun la urmașii alcoolicilor cronici, există o tendință firească de-a reproduce la animal această stare.

Punctul de pornire al încercărilor îl constituie criteriile alcoolismului uman, elaborate de Jellinek (1946, 1960 — citat de Majewski, 1979) *. Pentru orientare, redăm mai jos după acest autor principalele faze ale alcoolismului și simptomele lor caracteristice :

faza prodromală :

— stări de ebrietate cu deficiențe ale memoriei ;
— consum tăinuit ;
— sentimente de vinovăție ;

faza critică :

---

* Definiția adoptată de Organizația Mondială a Sănătății (1954, citat de Lester și Freed, 1973) pentru starea de „dependență" față de droguri în general printre care și față de alcool, conține, mult mai sumar, dar fără a include aspectul evolutiv, principalele criterii menționate de Jellinek.

Scanned with OKEN Scanner

— pierderea controlului după începerea consumului;
— comportament agresiv alternînd cu stări de depresie;
— pierderea interesului faţă de ambianţă;
— efort pentru asigurarea stocului de alcool;
— consum matinal regulat;

faza cronică :

— stări de ebrietate prelungite (ziua întreagă);
— descompunere morală;
— psihoze alcoolice;
— pierderea toleranţei faţă de alcool;
— tremor;
— consumul devine imperios.

Reproducerea exactă a tuturor simptomelor celor 3 faze este — din motive lesne de înţeles — imposibilă, modelul experimental posibil realizînd doar unele din ele. Încercînd să dea un fundament lucrărilor experimentale în acest sens, Lester şi Freed (1973) au propus drept criterii pentru modelul pe animal al alcoolismului, următoarele :

1) ingestie orală de alcool fără privare de furaj;
2) ingestie substanţială de alcool în prezenţa unor lichide competitive;
3) ingestie, luînd în considerare caracterul de toxic central al alcoolului, cu determinarea nivelului sangvin al acestuia;
4) străduinţe, chiar în pofida unor consecinţe aversive, de a obţine alcoolul;
5) intoxicaţia menţinută pe o perioadă lungă;
6) producerea sindromului de abstinenţă şi dependenţă fizică;
7) reluarea consumului pînă la intoxicaţie după abstinenţă şi reproductibilitatea procesului alcoolic.

Cicero şi Smithloff (1973 — citaţi de Persaud, 1979) au propus o schemă ceva mai simplă care, în esenţă, se suprapune cu cea anterior citată : 1) etanolul să fie autoadministrat, fără reducerea alimentaţiei, intoxicaţia fiind determinată prin comportament şi nivel sangvin; 2) toleranţa faţă de administrarea cronică de etanol trebuie demonstrată; 3) trebuie să apară sindromul de abstinenţă după sistarea alcoolizării; 4) animalul să prezinte semne ale „dependenţei psihologice" în efortul de a obţine etanol.

Evident, aceste scheme, pe care nici autorii lor nu le consideră definitive, sînt doar unele din multiplele încercări posibile de a extrapola caracteristicile alcoolismului uman. Partea esenţială a acestor scheme o reprezintă realizarea la animalul de experienţă, pe de o parte, a stării de *dependenţă fizică* faţă de alcool, pe de altă parte, a stării de *intoxicaţie cronică* (constatată indirect prin nivelul sangvin al alcoolului). Dependenţa se obţine în mod firesc doar prin administrarea cronică. Într-o listă publicată de Mello (1973) figurau 24 de autori care au reuşit să inducă această stare la diferite animale de experienţă (şobolani, şoareci, maimuţe, cîine). În majoritatea cazurilor etanolul a fost administrat peroral (prin gavaj, în apa de băut sau în regim lichid de furajare), doar în unele cazuri s-au folosit alte metode (vezi mai jos).

S-au elaborat diverse metode în vederea obţinerii unor animale de experienţă cu dependenţă fizică faţă de alcool. Implicit, cel puţin o parte a acestor metode asigură şi obţinerea unui nivel sangvin cronic

Scanned with OKEN Scanner

ridicat — după cum am văzut — una din componentele esențiale ale „alcoolismului" experimental. În principiu, metodele elaborate pot fi grupate în : *comportamentale* (auto-administrative) și *farmacologice* (administrare forțată).

Dintre primele, două modele merită o atenție deosebită :

Metoda celor două butelii : în 1940, Richter și Campbell (citați de Meisch, 1982) au studiat consumul de alcool la șobolani, oferind animalelor la alegere cîte o butelie cu o soluție de alcool resp. cu apă. Metoda a fost preluată și folosită în numeroase studii experimentale asupra alcoolismului. Rezultatele obținute interesează îndeosebi unele aspecte ale influenței fondului genetic asupra consumului de alcool și ale influenței alcoolului asupra neurotransmiterilor (pentru detalii vezi Meisch, 1982). Din păcate, în problema obținerii dependenței și a intoxicației cronice, metoda nu a dat rezultatele scontate. Chiar dacă animalele folosite (șoareci, șobolani etc.) au ales consumul de alcool — mai ales dacă aversiunea față de acesta a fost atenuată prin adaos de sucroză sau alte substanțe sapide—consumul nu a dus la dependență, la simularea situației umane (Mello, 1973). De asemeni, repetatele încercări de a verifica experimental motivația consumului de alcool prin traumatisme psihice, stări de stres, prin stări de tensiune psihică, produse la diferite animale de experiență (șobolani, maimuțe etc.) nu au dat rezultate concludente (Lester, 1966 ; Mello și Mendelson, 1964, 1971 ; Myers și Holman, 1967 ; Freed, 1972 — citați de Lester și Freed, 1973). În acest context există totuși o observație experimentală demnă de remarcat. Aplicînd la șobolani un șoc electric stresant, Bond (1978) a constatat că efectul acestei intervenții asupra consumului de etanol este în funcție de „situația" premergătoare : dacă înaintea șocului animalul manifesta aversiune față de soluția de etanol, consumul după stres crește, dacă în schimb etanolul era preferat (din cauza îndulcirii soluției cu zaharină) sau animalul era forțat să consume o cantitate crescută, după stres consumul scade.

Mai promițătoare se arată rezultatele obținute prin folosirea *metodei autoinjectării.* Weeks (1962), Thomson și Schuster (1964) — citați de Meisch (1982) ; Yanagita și colab. (1965) — citați de Mello (1973) au inițiat o metodă care permite ca animalele (s-au folosit îndeosebi maimuțe Rhesus) să-și autoadministreze în circulația sangvină alcool sau alte droguri (printr-un tub introdus în vena jugulară externă sau internă, se cateterizează ventricolul drept, celălalt capăt al tubului se conduce subcutan pînă în regiunea interscapulară și se pune în legătură cu o pompă de infuzie). Animalul își face injecția prin apăsarea unei pedale. Folosind acest dispozitiv, Deneau și colab. (1969, citați de Meisch, 1982) au obținut pentru prima oară un consum cronic, ridicat de etanol, în condiții în care folosirea acestuia era electivă. Trebuie menționat, că felul consumului arăta, după cum reiese din mai multe studii (Deneau și colab., 1969 ; Nathan și colab., 1970, 1971 ; Woods și colab., 1971 ; Mello și Mendelson, 1972 — citați de Meisch, 1982) o netă asemănare cu cel al oamenilor cronic alcoolici : perioade de consum de cîteva zile alternau cu perioade de abstinență. Autoadministrarea a dus la simptome de intoxicație (semne de incoordonare motorie, amorțire și somn). Pe de altă parte, în perioadele de abstinență, s-a dezvoltat sindromul de abstinență (vezi mai jos).

Scanned with OKEN Scanner

Modelele de administrare *farmacologică* (forțată) prezintă mai multe variante, care tind toate — în esență — spre mărirea cantității de alcool consumat, prelungirea consumului și, drept consecință, realizarea unui nivel sangvin cît mai constant și mai ridicat. Să vedem cîteva exemple.

În 1971, Goldstein și Pal (citați de Mello, 1973) au obținut dependență la șoareci, prin inhalarea unor vapori de alcool. Un nivel sagvin ridicat (180 mg/100 ml) care s-a menținut timp de trei zile, a fost suficient pentru obținerea rezultatului. Ulterior, s-a încercat realizarea unui nivel sangvin stabil, ridicat, al alcoolului prin combinarea inhalației cu administrare de *pirazol*, inhibitor al metabolizării etanolului (chiar pînă la 70%) dar efectul hepatotoxic al acestui preparat a îngreunat evaluarea rezultatelor.

Consumul peroral spontan de alcool în apa de băut (cu un conținut variabil de etanol) nu se pretează pentru realizarea dependenței. În consecință s-au elaborat diferite metode pentru a „forța" consumul.

1. În 1961 Falk a elaborat metoda polidipsiei. La șobolani, furajul redus cu pînă la 80% a fost administrat în 6 reprize de cîte 1 oră, în timpul cărora furajul prefabricat s-a dat la intervale de 1 minut. Ca urmare, a crescut considerabil consumul de apă iar apoi consumul unor soluții de etanol pînă la 5 — 6 %. După trei luni, autorul a constatat instalarea dependenței (inclusiv consum de soluție de etanol în prezența apei).

2. În 1974, Tittmar a propus o schemă de administrare a etanolului (aplicată cu succes și în laboratorul nostru) conform căreia animalele (șobolanii) primesc apă de băut doar 2 ore/zi, furajul retrăgîndu-se pe timp de 4 ore (2 ore înaintea introducerii apei pînă la sfîrșitul perioadei de băut).

3. În 1969, Freund (citat de Mello, 1973 și Meisch, 1982) a obținut la șoareci dezvoltarea dependenței după 4 zile, prin alimentarea exclusivă a animalelor cu regim lichid conținînd etanol (35% din totalul de calorii). Scăderea importantă a greutății animalelor în aceste condiții a diminuat (conform datelor existente) rata metabolizării etanolului, ducînd la realizarea unui nivel sangvin ridicat. Ulterior, modelul a fost realizat pe șobolani (Branchey și colab., 1971 — citați de Meisch, 1982), pe maimuțe Rhesus și la cimpanzei (Pieper și Skeen, 1972 — citați de Meisch, 1982).

4. Ținînd cont de faptul, că acțiunea „amplificatoare" a etanolului, care reprezintă condiția *sine qua non* a dezvoltării dependenței este îngreunată de gustul aversiv al concentrațiilor de peste 6% (greutate/volum) și de întîrzierea efectului interoceptiv după consum (Meisch, 1975 și Meisch și Henningfield, 1977 — citați de Meisch, 1982) s-a dezvoltat o metodă de „antrenament". Aceasta constă în : limitarea furajării la o cantitate mică accesibilă în timpul „sesiunilor de antrenament". Maimuțele și șobolanii beau apă imediat după consumul furajelor. După stabilirea unui consum de apă regulat, se adaugă apei alcool în concentrație crescîndă. Ajungînd la concentrația de 8% furajul se dă în continuare *după* consumul de lichid care persistă. Astfel, se poate ajunge la consumul unei concentrații de etanol pînă la 32% chiar cu preferință față de apă (Henningfield și Meisch, 1979 ; Meisch și Beardsley, 1975 — citați de Meisch, 1982).

5. În unele cazuri s-a obținut dezvoltarea dependenței alcoolice la animale prin administrare forțată. Administrarea s-a realizat prin cateterizare naso-gastrică la maimuțe (Ellis și Pick, 1969 ; Yanagita și

Scanned with OKEN Scanner

colab., 1969 — citaţi de Mello, 1973), prin implantarea chirurgicală a unei canule gastrice la cîine (1968, citat de Mello, 1973), prin intubare gastrică timp de 5—7 zile la şobolani (Majchrowitz, 1973 — citat de Mello, 1973) etc.

Criteriul principal pentru constatarea în experienţe a dependenţei a fost practic în toate investigaţiile *sindromul de abstinenţă* verificabil. Într-un fel sau altul, la toate animalele de experienţă folosite pînă în prezent, au apărut simptomele acestui sindrom, cunoscut în alcoolismul uman. Tabelul de mai jos (tabelul 6), reprodus parţial după Mello (1973), prezintă comparativ şi sinoptic simptomele sindromului.

Tabelul 6

Comparaţia dintre semnele sindromului de abstinenţă la diferite specii

	Om	Maimuţă	Cimpanzeu	Cîine	Şobolan	Şoarece
Tremor	X	X	X	X	X	X
Fasciculaţia muşchilor	X	X	—	X	—	—
Hiperreflexie	X	X	X	X	—	—
Spasticitate	—	X	X	X	X	—
Rigiditate	—	X	X	X	—	—
Nistagmus	X	—	—	—	—	—
Contracţii tonice-clonice	X	X	X	X	X	X
Convulsii la manipulare	NA	NA	NA	NA	—	X
Convulsii mortale	X	X	X	X	X	X
Hiperactivitate autonomă:						
midriază/fotofobie	X	X	X	—	—	—
tahicardie	X	—	X	—	—	—
hiperpnee	X	—	X	—	—	—
temperatură ridicată	X	—	X	—	—	—
transpiraţie	X	—	X	—	—	—
salivaţie	X	X	—	—	—	—
Semne gastro-intestinale:						
greaţă	X	X	—	—	—	—
vărsături	X	X	—	—	—	—
Modificări de comportament:						
reacţii spontane de spaimă	X	X	—	X	—	—
tresărire la zgomot	X	—	—	—	X	X
reacţie scăzută la zgomot	—	—	X	—	—	—
posturi exagerate	—	X	—	X	—	—
scărpinare intensă	—	X	—	—	—	—
mişcări stereotipe	—	—	—	—	—	X
perturbări ale somnului	X	—	—	X	—	—

X — prezent
NA — neaplicabil

Scanned with OKEN Scanner

2. Factori care influenţează alcoolizarea

O serie de investigaţii experimentale din ultimul deceniu au relevat că alcoolizarea animalelor de laborator poate fi infuenţată de diverşi factori, de condiţiile în care se desfăşoară experienţele. Astfel, la şobolani (Parker şi Radow, 1974; Deatherage, 1972 — citaţi de Yanai şi Ginsburg, 1976) şi la şoareci (liniile C57B1/10 şi DBA/1 — Yanay şi Ginsburg, 1976) izolarea animalelor influenţează consumul de alcool şi dezvoltarea dependenţei. La şoareci, după 10 zile de alcoolizare 100% din animalele izolate arată sindromul de abstinenţă (faţă de 69% la animale martori). La şobolani, izolarea favorizează *preferinţa* faţă de alcool. Efectul s-ar explica prin perturbări în metabolismul catecolaminelor şi serotoninei cerebrale şi prin unele efecte morfofuncţionale negative asupra glandelor suprarenale.

Giknis şi Damjanov (1984) au raportat interesante observaţii privind influenţa intervalelor la care s-a administrat etanolul, în mod repetat, la şoareci din liniile DBA/2 şi SW asupra unor indicatori ai sensibilităţii faţă de alcool (timpul de somn, încetarea reflexului de îndreptare — vezi cap. „Efectele comportamentale"). Repetarea administrării la 24 şi 48 ore a scurtat somnul şi a amînat încetarea reflexului, pe cînd intervalul de 72 ore nu a avut un asemenea efect. După datele autorilor efectul nu se datorează modificării ratei metabolizării etanolului.

Bazaţi pe observaţii premergătoare pe şoareci şi iepuri (Strotebecker, 1939; Goldberg şi Strotebecker, 1943 — citaţi de Randall şi colab., 1981) şi pe femei (Jones şi Jones, 1976 — citaţi de Randall şi colab., 1981) care arătau o creştere a sensibilităţii faţă de alcool, un nivel mai înalt al alcoolului în sînge în condiţiile unei scăderi a secreţiei de estrogeni, Randall şi colab. (1981) au controlat efectul ovariectomiei (la şoareci din linia C_3H/HEN) asupra sensibilităţii la alcool. Indicatorii folosiţi (temperatura, încetarea reflexului de îndreptare, timpul de somn, nivelul sangvin de etanol la trezire) nu au relevat nici o influenţă.

Martin şi colab. (1977) au comparat nivelul sangvin al etanolului şi echivalentul caloric al etanolului ingerat, obţinute la şobolanul gravid prin două variante de administrare de-a lungul gestaţiei: în regim lichid cu aromă de vanilie şi într-o soluţie de zaharină. Indicatorii erau mai mari la prima variantă şi au arătat variaţii în funcţie de „trimestrul" gestaţiei (maxima în a 2-a treime). În plus, la ambele variante s-a decelat o periodicitate circadiană cu maximul de consum în timpul nopţii.

O importantă observaţie clinică (asupra căreia vom mai reveni într-unul din capitolele următoare) privind scăderea consumului de alcool în cursul sarcinii la femei alcoolice sau băutoare (Hook, 1976, 1978; Little, 1979 — citaţi de Randall şi colab., 1980; Little şi Streissguth, 1978) a fost verificată experimental de Randall şi colab. (1980) la o linie de şoareci selectată pentru consum ridicat de alcool (C57B1/6J — Lab. Jackson) şi preferinţă în cazul modelului „celor două butelii". S-a putut constata că, începînd cu ziua 5 a gestaţiei pînă la înţărcare, atît consumul de alcool cît şi consumul preferenţial a fost mai scăzut decît înaintea gestaţiei sau după înţărcare. Rezultatul susţine ipoteza unui „mecanism feto-protector înnăscut", postulat de autorii sus amintiţi.

Scanned with OKEN Scanner

Metodologia folosită pentru a realiza EFA experimentală pune o serie de probleme. Unele din acestea sînt comune cu orice experimentare teratologică, altele pot fi considerate „specifice" domeniului. Trebuie subliniat de la început că modelele exprimentale, majoritatea metodelor care încearcă să reproducă dependența alcoolică la animalele de experiență nu au fost aplicate pînă în prezent în studiul efectului prenatal al etanolului (aceasta se referă și la propriile noastre experiențe) cu toate că, luînd în considerare aspectele epidemiologice, acesta rămîne un deziderat primordial.

În practica generală experimentală (după cum va reieși și din datele capitolului următor), variantele obișnuite ale administrării sînt: prin inhalare, prin injectare în circulația sangvină (i.v.), prin injecții intraperitoneale, prin administrare perorală (gavaj sau consum spontan). Singura din metodele discutate mai sus, folosită într-o parte a experiențelor, este administrarea perorală în regim lichid. Perioada de administrare, numărul administrărilor, doza administrată, nivelul sangvin al etanolului realizat și alte aspecte vor fi abordate în capitolul următor.

Există totuși unele probleme care necesită aci o scurtă mențiune.

3. Avantaje și dezavantaje ale metodelor de alcoolizare

În primul rînd se pune problema avantajelor și dezavantajelor fiecărei metode. Metodele cu injecții (i.v. sau i.p.) care sînt indispensabile cînd experimentul vizează realizarea unei intoxicații acute (un nivel sangvin de etanol ridicat în foarte scurt timp) reprezintă întotdeauna un stres „intervențional" care poate perturba evaluarea rezultatelor, mai ales dacă se aplică mai mult decît o singură dată. Pe de altă parte, ele nu reproduc calea de consum obișnuit la om, adăugînd reacții și procese deocamdată necontrolabile. Metodele care reproduc în schimb calea firească, perorală, folosite în majoritatea covîrșitoare a experiențelor au și ele o serie de laturi pozitive și negative. Abel (1980) a încercat să sistematizeze aceste aspecte. Tabelul 7 redă sistematizarea completată de noi cu aspectele privind și celelalte metode principale de administrare.

Tabelul 7

Avantajele și dezavantajele metodelor de administrare a etalonului

Metodă	Avantaje	Dezavantaje
Injecție intravenoasă	1. Fiecare animal primește o doză similară, în același timp. 2. Realizarea rapidă al unui nivel știut (înalt) sangvin.	1. Reprezintă un stress. 2. Dificultăți în repetarea injecției. 3. Mortalitate ocazională la doză mai înaltă sau reactivitate alterată.
Injecție intraperitoneală	1. Fiecare animal primește o doză similară, în acelaș timp. 2. Realizarea tehnică ușoară. 3. Resorpție rapidă și realizarea rapidă a unui nivel sanguin înalt.	1. Reprezintă un stress. 2. Posibilitatea unor reacții necontrolabile, generale sau la nivelul peritoneului. 3. Posibilitatea pătrunderii etanolului în lumenul uterin direct prin peretele uterin.

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3
Gavaj	1. Fiecare animal primește o doză similară, în același timp. 2. Nivel înalt sangvin continuu la doze mari. 3. Nivelul poate fi menținut de-a lungul gestației.	1. Stresant. 2. Moarte datorită pătrunderii în plămîn. 3. Mortalitate mare la doze mari.
Etanol peroral (singură sursă de lichid)	1. Nestresant. 2. Ușor de administrat	1. Gust aversiv, animalul nu consumă voluntar soluții foarte concentrate. 2. Consum foarte variabil. 3. Consumul ridicat de etanol se asociază cu scăderea consumului de lichide și furaj. 4. Consum scăzut chiar în preajma nașterii. 5. Eventuală scurgere din sticla de administrare.
n c	2. Regim echilibrat asociat cu consum de etanol. 3. Ușor de administrat.	1. Consum excesiv de apă. 2. Diaree. 3. Consum scăzut chiar în preajma nașterii. 4. Scump. 5. Eventuală scurgere din sticla de administrare.

Evident, atitudinea concretă, alegerea metodei folosite, va trebui să depindă de condițiile experimentale: posibilități obiective, scopul urmărit etc.

4. Stabilirea dozei administrate

Dorim aci să subliniem părerea noastră în legătură cu dozarea etanolului, îndeosebi în experiențele acute, părere care a fost pusă în practică de noi și în alte experiențe de teratogeneză chimică. Este vorba de faptul că, după părerea noastră, LD_{50} fiind odată determinat, administrarea să se facă în așa fel, încît concentrația sangvină a etanolului să se apropie de concentrația constatată într-o beție umană, după un consum acut de băuturi alcoolice. Chiar dacă viteza și calea de metabolizare a etanolului prezintă diferențe la diferite animale și la om (chiar în sînul acelo-

Scanned with OKEN Scanner

rași clase) * o aproximație a situației umane, cel puțin în faza inițială (de administrare) este — după părerea noastră — necesară îndeosebi în experiențe cu intoxicație alcoolică acută. Determinarea nivelului sangvin al etanolului care este deocamdată singurul criteriu obiectiv al consumului are și ea unele „scăderi". Mai ales în cazul administrării cronice se va realiza un nivel sangvin fluctuant, deci determinările, recoltarea probelor de sînge va trebui să țină cont de această situație, prin temporizarea exactă, uniformă a probelor, prin determinări de tatonare a dinamicii nivelului etc.

În sfîrșit, cîteva cuvinte despre o problemă specifică experimentării cu etanol. Recent, Cohen și colab. (1985) au observat că, în experiențe pe șobolani, administrarea îndelungată de etanol a diminuat efectele controlabile prin unele teste de comportament la descendenți față de efectele mai pronunțate obținute cu administrare de mai scurtă durată. Aceste rezultate atrag atenția asupra importanței *duratei* tratamentului, asupra posibilității de apariție a unor fenomene adaptive care modifică efectul asupra descendenților.

5. Alegerea animalelor de experiență (problema extrapolării)

O problemă care se pune în general la toate experiențele în patologia prenatală este alegerea animalului sau animalelor folosite (vezi subcapitolul „Modele experimentale").

Între toate animalele încercate și folosite, iar în cazul șoarecilor, chiar între diferitele linii, există diferențe apreciabile de sensibilitate față de etanol. În ceea ce privește asemenea diferențe în sensibilitatea sistemului nervos față de etanol, mai mulți autori, ca Kakihana (1966); McClean și Kakihana (1973); Heston și colab. (1974) — citați de Giknis și Damjanov (1984) le-au semnalat la diferite linii *inbred* de șoareci. După datele lui Yanai și Ginsburg (1976) linia de șoareci C57B1 are o preferință mai pronunțată față de soluția de etanol, decît linia DBA (McClean și Rogers, 1959 — citați de Yanai și Ginsburg, 1976). Diferențe ale sensibilități față de diferitele efecte nocive ale etanolului au reieșit pregnant din experiențele lui Giknis și colab. (1980) executate pe patru linii de șoareci (C57B1/6J, DBA/2Y-*inbred*, CD-1, SW-*outbred*).

În unele cazuri diferența „genetic determinată" de sensibilitate pare să fie legată de activitatea alcooldehidrogenazei, ca în experiențele lui Chernoff (1977) (diferență între liniile CBA_s și CH_3). Într-o investigație mai recentă (Chernoff, 1980), același autor găsește o corelație netă între

*De ex. șobolanul și șoarecele metabolizează etanolul cu o rată de 300—500 mg/kg/oră, pe cînd la om aceeași rată este de 100 mg/kg/oră (Wallgren și Barry, 1970 — citați de Abel, 1980). După Vitale și colab. (1953, citați de Klassen și Persaud, 1979), la șobolan rata eliminării este de 250—300 mg/kg/oră.

Scanned with OKEN Scanner

efectul teratogen şi nivelul sangvin al etanolului, pe de o parte şi linia de şoareci folosită, pe de altă parte (CBA> C_3H> C_{57}). De asemenea, gradul de inducţie a sistemului microsomal de oxidare (MEOS — vezi capitolul „Efecte metabolice") este direct proporţional cu efectul malformativ.

Activitatea alcooldehidrogenazei la linia C57B1 este mai intensă (Rodgers şi colab., 1963 — citaţi de Yanai şi Ginsburg, 1976) cu toate că sistemul de oxidare microsomal hepatic (MEOS) care răspunde pentru o parte însemnată a metabolizării etanolului, este mai puţin activ (Sze şi colab., 1976 — citaţi de Yanai şi Ginsburg, 1976). În alte cazuri, în experienţe în care s-a controlat „clearance"-ul etanolului administrat (Giknis şi Damjanov, 1984) diferenţele dintre liniile SW şi DBA/2 trebuiau să se datoreze altor cauze. Dealtfel, diferenţele sus amintite pot fi şi mai subtile. Astfel, de pildă Whitney şi Whitney (1968, citaţi de Yanai şi Ginsburg, 1976) au constatat că, pe cînd linia C_{57} este mai rezistentă la alcoolizare cronică decît linia DBA, în cazul alcoolizării acute situaţia se inversează.

După datele lui Abel şi Dintcheff (1984, 1985) la şobolani, paritatea femelelor nu influenţează efectul prenatal al alcoolizării, pe cînd vîrsta animalului mamă este în corelaţie directă cu gravitatea acestor efecte (mortalitate, greutate la naştere).

În cadrul liniilor *inbred* de şoarece (cu sensibilitate diferită faţă de etanol) există, firește şi variabilitate individuală. Folosind această situaţie, s-au selecţionat unele linii deosebit de sensibile la alcool (Chruch şi colab., 1979; Duckett şi colab., 1981 — citaţi de Weinberg, 1984). McClearn şi Kakihana (1973, citaţi de Gilliam şi Colins, 1982) au obţinut — prin selecţie — două linii de şoareci cu diferenţă pronunţată în privinţa sensibilităţii faţă de alcool (şoareci „long sleep" — LS şi „short sleep" — SS). Diferenţa se manifestă, pe lîngă principalul criteriu de selecţie, sensibilitatea diferită faţă de doza hipnotică de alcool şi în reflexe comportamentale (Sanders, 1976, citat de Gilliam şi Collins, 1982; Gilliam şi colab., 1989), în scăderea temperaturii corporale (Kakihana, 1977 citat de Gilliam şi Collins, 1982), în schimbarea sub acţiunea alcoolului a unor constante sangvine (pH, pCO_2, pO_2) Gilliam şi Collins, 1982, 1983) ş.a. Şoarecii astfel selectaţi s-au folosit şi în experienţe privind teratogeneza alcoolică (vezi în capitolul următor).

Pe de altă parte, cobaiul, cu toate că din alte motive se foloseşte mai rar în cercetarea teratologică, manifestă o sensibilitate deosebită faţă de influenţa etanolului (Mac Gregor şi colab. 1964 — citaţi de Yanai şi Ginsburg, 1976).

În ultimul timp, porcul miniatural intră din ce în ce mai mult în sfera de interes, din simplul motiv, că acest animal manifestă o predilecţie faţă de alcool, consumînd mari cantităţi pînă la intoxicaţie chiar în prezenţa altor lichide (Dexter şi colab., 1976, 1980 citaţi de Riley şi Meyer, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Alegerea animalelor pentru experimentare ridică și o altă problemă, principială, valabilă dealtfel pentru întreaga experimentare teratologică. Tendința generală a cercetărilor, începînd cu dezvoltarea impetuoasă a teratologiei experimentale, a testării teratologice preventive a fost și este înlesnirea extrapolării la condițiile umane. Pe de altă parte, experimentarea pe animal prezintă o serie de avantaje. Astfel, în condițiile experimentului pot fi excluși factori „poluanți", ca de pildă acțiunea unor medicamente, droguri, alimente etc., factori stresanți, condiții de mediu, de muncă, de microclimat, care — în experiment — pot fi supuși unui control riguros. Lucrînd în condițiile standardizate ale experimentului se poate realiza, cel puțin în linii mari, studiul izolat al acțiunii fenomenului procesului în cauză. Pe de altă parte, multiplele diferențe față de om, în cazul oricărui complex materno-embrionar și fetal (cunoscute și în mare parte necunoscute) îngreuiază uneori, pînă la imposibilitate, extrapolările și concluziile valabile. Din acest motiv, există tendința de a realiza apropierea taxonomică de om, în speranța de a elimina cel puțin o parte din dificultățile existente. Din păcate această tendință este extrem de greu, dacă nu imposibil, de realizat. (Precizăm că cele de mai sus nu diminuă valoarea euristică a multiplelor date acumulate prin studii experimentale, referindu-se doar la posibilitățile mai mult sau mai puțin sigure de extrapolare!). Se conturează în consecință și o altă tendință, pe care noi am preconizat-o încă din 1979 (Șandor și Checiu, 1979), și anume lărgirea taxonomică a experimentării, a testării în vederea determinării unor efecte experimentale cît mai generale (generalizabile), perturbări a unor procese fundamentale ale dezvoltării, induse pe mai multe nivele ale scării filogenetice. Pe această linie se înscriu recentele modele experimentale (de testare teratologică) elaborate pe unele nevertebrate (hidra, insecte etc. — Johnson și Gabel, 1983) și schimbarea treptată a atitudinii negative față de folosirea în experiment a embrionului de pasăre. Reamintim, în acest context (vezi capitolul introductiv) că, semnalarea noastră prioritară a posibilului risc al consumului de alcool la om, s-a bazat pe experiențe executate pe embrionul de găină și șobolan (Șandor și Elias, 1966; Șandor și Amels, 1971).

În aprecierea posibilităților de experimentare pe un anumit animal ales intervine și ritmul diferit de dezvoltare prenatală. Făcînd abstracție de cunoscutele diferențe în ceea ce privește lungimea perioadei de gestație, durata relativă a diferitelor etape (în sînul întregii perioade) prezintă diferențe însemnate. Pentru a da un exemplu edificator: embrionul de șobolan și șoarece, avînd în medie durata gestației identică cu durata dezvoltării preeclozionale a găinii (21 zile) „realizează" stadiul de dezvoltare a fătului de găină de 10 zile aproximativ în ziua 17 — 18 a gestației. Ori, pentru efectul produs de un factor experimental succesiunea proceselor de dezvoltare poate fi de importanță hotărîtoare. Referitor la dezvoltarea sistemului nervos central se susține (Dobbing și Sands, 1979 — citați de Riley și Meyer, 1984) că rozătoarele se nasc cu un stadiu de dezvoltare (apreciat după o serie de caracteristici, dezvoltarea scoarței cerebrale, a cerebelului etc.) comparabil cu stadiul de la începutul sau mijlocul celui de al 3-lea trimestru prenatal al primatelor (deci cu aproximație și a omului).

Scanned with OKEN Scanner

În consecință, pentru a studia efectele etanolului extrapolabil la ultima treime a sarcinii umane, s-ar impune efectuarea unor experiențe postnatale. Același lucru se referă — printre altele — și la procesele regenerative observate la animalele de experiență (vezi Riley și Meyer, 1984).

6. Problema martorilor

De cînd, încă în secolul trecut, Feré (vezi la Wolff, 1936) a introdus în experimentarea teratologică folosirea grupelor-martori, respectarea acestui principiu este o condiție *sine qua non* a experimentării (de altfel în întreg domeniul bio-medical). Nu dorim să discutăm aci despre cele două variante de martori îndeobște cunoscute și folosite : grupul de martori alcătuit din animale similare grupului experimental dar netratate (martori absoluți) și — în cazul cînd grupul experimental este supus unui tratament posibil traumatizant, stresant etc. (intervenție operatorie, gavaj ș.a.) — grupul de martori supuși tratametului „simulat" (de ex. incizia abdominală, gavaj cu un lichid de cantitate identică dar fără substanța în cauză etc.).

Trebuie însă să ne oprim pe scurt asupra altor aspecte ale planificării experimentului de alcoolizare, unele specifice problemei cercetate, altele tangente și cu alte modele de teratogeneză chimică.

1. În cazul aplicării uneia din metodele de stimulare a consumului de etanol în esență prin variante de reducere (sau reorganizare) a alimentației animalelor va trebui să includem în planul experimentului un grup de animale cu alimentație *ad libitum*.

2. Etanolul are o însemnată valoare calorică (7,1 kcal/g, Abel, 1980). S-a considerat că un alcoolic poate „acoperi" pînă la 1/3 — 1/2 din necesitățile sale calorice din băuturi (Lieber, 1979 — citat de Weinberg, 1984). Aceste calorii sînt însă calorii „goale", ineficiente, fără valoare nutritivă. În consecință, animalul alcoolizat în diferite modele experimentale va consuma mai puțin furaj. Consecințele acestei situații, efectele ei asupra aprecierii și evaluării modelelor experimentale vor fi abordate mai amănunțit într-un alt capitol al acestei lucrări (vezi capit. „Posibilități etio-patogenetice"). Aci amintim doar încercarea metodologică de a evita erorile inerente scăderii nutriției propriu-zise, datorită alcoolizării. Metoda, denumită în mod curent „alimentare-pereche" (*pair-feeding*) constă în constituirea unui grup de animale de experiență hrănite de obicei cu adaos de sucroză în cantitate isocalorică cu alcoolul din hrana lichidă a grupului experimental. (Evident, metoda necesită determinări exacte de calorii ingerate, parțiale și totale!)

Scanned with OKEN Scanner

7. Metoda „mamei adoptive" şi reducerea numărului de nou-născuţi

După cum va reieşi mai pe larg dintr-un subcapitol următor („Modificări experimentale ale comportamentului"), controlul efectului consumului de alcool (de altfel controlul efectului din ce în ce mai multor factori teratogeni) s-a extins în ultimul timp peste momentul naşterii şi cuprinde o serie de investigaţii morfo-funcţionale, în primul rînd studiul comportamentului postnatal. Odată cu aceasta s-au pus însă probleme experimentale noi. Se ştie că etanolul, consumat de animalul mamă apare în lapte (Dressler şi colab., 1984). Pentru a putea diferenţia eventualul efect nociv postnatal (prin alăptare) de efectul prenatal, s-a introdus metoda denumită „creştere-încrucişată" (*cross-fostering*) adică transferul nou-născuţilor mamei alcoolizate în îngrijirea unui animal-mamă netratat şi vice-versa. Pentru a asigura o maximă uniformitate condiţiilor de dezvoltare postnatală, se practică de unii cercetători, paralel cu „darea în gazdă" şi reducerea numărului nou-născuţilor pînă la un nivel identic în grupele experimentale şi martori. Metoda — trebuie s-o spunem — nu este încă unanim recunoscută, deoarece implică riscul eliminării arbitrare, unei selecţii involuntare care poate denatura rezultatele experimentului. Mai mult decît atît, unii propun menţinerea nou-născuţilor evident „loviţi" (retardaţi etc.) (Riley şi Meyer, 1984) ceea ce nu poate să nu aibă influenţă asupra valabilităţii rezultatelor.

8. Probleme de evaluare statistică

Cu aceasta am ajuns la ultima problemă pe care dorim să o discutăm în legătură cu metodologia generală a experimentării. Este vorba de mult controversata problemă a unităţii folosite în analiza statistică a rezultatelor experimentului teratologic (deci şi în experimentul privind EFA). Discuţia (vezi Jensh şi colab., 1970; Becker, 1974; Kalter, 1974; Staples şi Haseman, 1974; Jensh, 1975; Haseman şi Hogan, 1975; Tittmar, 1975) se duce între partizanii produşilor de concepţie drept unitate de pornire şi între acei care consideră „litter"-ul (numărul total de produşi de concepţie/animal mamă) drept baza evaluării statistice.

Există, argumente pro şi contra (pe care aci nu vrem să le detaliem). Părerea noastră — bazată mai mult pe experienţa cîştigată în îndelungata experimentare embriologică şi teratologică — este că, abordarea, poate cea mai realistă, este adaptarea variantei care corespunde situaţiei concrete sau — mai corect — aprecierea statistică din ambele puncte de pornire. Totodată, trebuie acordată o atenţie sporită evidentelor posibilităţii de eroare, ca de pildă influenţarea întregului rezultat de către un singur „litter" diferit de toate celelalte. Se impun încă două observaţii: 1) În majoritatea studiilor experimentale, numărul animalelor gestante folosite (care nu depăşeşte în general 10 — 15) nici nu permite — din cauza gradului de confidenţă scăzut — evaluarea numai pe baza „litter"-ului. 2) Trebuie să ne ferim de absolutizarea importanţei semnificaţiei statistice. Mai multe rezultate nesemnificative care arată modificări în aceeaşi direcţie, nu pot fi neglijate ci trebuie interpretate drept o „tendinţă" pe care o putem corela cu alte rezultate obţinute.

Scanned with OKEN Scanner

II. MODELE EXPERIMENTALE *IN VIVO*

1. Aspecte generale

După reluarea elaborării sistematice de modele experimentale pentru studiul efectului nociv prenatal al alcoolului (Papara-Nicholson şi Telford, 1957 ; Breider, 1965, 1967, 1971 ; Czeizel şi Palkovich, 1965) şi formularea primului avertisment privind riscul uman, bazat pe rezultatele experimentale (Şandor şi Elias, 1966, 1968 ; Şandor şi Amels, 1971) şi mai ales în urma primelor cazuistici de largă notorietate (Jones şi Smith, 1973 ; Jones şi colab., 1973) investigaţiile experimentale în acest domeniu au cunoscut o dezvoltare impresionantă.

S-au elaborat modele experimentale pe diferite specii de animale, la care etanolul a fost administrat în doze şi regimuri diferite, în diferite perioade pre- şi intragestationale, rezultatele obţinute fiind şi ele extrem de variate.

Animalele cel mai des folosite în modelele experimentale sînt rozătoarele de laborator — şoarecii şi şobolanii de diferite linii — pure genetic sau linii hibride. Treptat, sfera animalelor folosite s-a lărgit, existînd modele experimentale care folosesc cobaiul, porcii miniaturali, cîinele, nevăstuica şi, mai nou, primatele.

Calea de administrare a etanolului în modelele experimentale este calea orală şi cea parenterală. În cadrul administrării orale, etanolul este prezent într-o anumită concentraţie în apa de băut sau într-un regim lichid în care o parte din calorii sînt derivate din etanol sau este administrat prin intubaţie gastrică. În cadrul administrării parenterale, etanolul este injectat intravenos sau intraperitoneal.

Cantitatea de etanol administrată este şi ea diferită. În modelele în care administrarea etanolului se face în apa de băut şi în regim lichid, animalele pot consuma al libitum sau după un regim bine stabilit care urmăreşte creşterea cantităţii de etanol ingerate (vezi capit. „Metodologia experimentării").

În cadrul administrării prin gavaj sau parenteral, cantitatea şi diluţia de etanol sînt foarte variate.

În strînsă legătură şi dependenţă de cantitatea de etanol administrată animalelor de experienţă este *concentraţia sangvină a etanolului.* De remarcat că, în unele modele experimentale, lipsesc determinările nivelului sangvin al etanolului. Avînd în vedere că, acesta este unul din principalele criterii în compararea datelor obţinute, în ultimul timp el este determinat din ce în ce mai frecvent. Concentraţiile sangvine la care se ajunge în diferitele modele experimentale pot fi omologate cu nivelul sangvin uman, fie în condiţiile consumului cronic, fie după o intoxicaţie acută. In unele cazuri ele corespund cu un consum redus la om, alteori însă depăşesc posibilităţile plauzibile umane.

Astfel, Tittmar (1977), după administrare de 2g etanol/kg obţine o concentraţie sangvină la şobolan de 300 mg/100 ml, menţionînd că pentru atingerea unui asemenea nivel sangvin la om este necesar consumul de 38,62g de spirtoase de 86°.

Abel (1978) arată că 2 g etanol kg/zi la şobolan realizează o concentraţie sangvină de 80 mg% care corespunde cu consumul a 3 sevraje/oră,

Scanned with OKEN Scanner

iar doza de 4 — 6 g etanol kg/zi (Abel şi Dintcheff, 1978) induce o concentraţie sangvină de 270 mg% care corespunde cu consumul a 8 — 10 băuturi/zi.

Fernandez şi colab. (1983) arată că 4 — 6 g etanol kg/zi la şobolan induce un nivel sangvin de 150 şi 270 mg%, comparabil cu cel obţinut prin consumul de 5 — 10 sevraje/oră de o femeie de 54 kg.

Trebuie arătat că, avînd în vedere metabolizarea etanolului (vezi subcapitolul „Metodologia experimentării"), momentul determinării nivelului sangvin este hotărîtor în privinţa rezultatului. Din acest motiv, determinarea se face la scurt timp după administrarea acută sau repetat, la aceiaşi oră, în cazul administrării cronice.

Un aspect important este *durata şi perioada alcoolizării*, încercîndu-se reproducerea modalităţilor consumului uman. Astfel, s-au creat modele experimentale care reproduc beţia trecătoare (intoxicaţia acută), consumul cronic (alcoolizare cronică a animalelor de experienţă) şi beţia trecătoare pe fondul consumului cronic (alcoolizare cronică + intoxicaţie acută) (vezi Checiu şi Şandor 1983).

Intoxicaţia acută, urmată de un timp scurt sau mai prelungit de „beţie" cînd animalele de experienţă sînt în stare comatoasă, este mai uşor de reprodus decît alcoolizarea cronică (vezi capitolul „Metodologia experimentării").

Perioada de gestaţie în care se face administrarea etanolului este diferită de la un model experimental la altul, fiind de fapt la latitudinea investigatorului. Astfel, există modele experimentale în care etanolul a fost administrat pe toată durata gestaţiei sau pe o perioadă înainte de împerechere şi toată gestaţia, sistarea consumului făcîndu-se sau nu, la naştere, sau în ziua sacrificării postnatale (alcoolizare cronică). În alte modele experimentale administrarea etanolului este limitată la o singură zi (intoxicaţie acută) sau la cîteva zile alese din perioada embrio- sau fetogenezei.

O altă problemă în cadrul modelelor experimentale este cea a *martorilor*. În cazul administrării cronice de etanol în apa de băut sau în regim lichid, pe lîngă lotul de animale „martor absolut" există (se introduce în ultimul timp) şi un lot control „alimentare-pereche", necesar pentru excluderea efectelor datorate subnutriţiei animalelor alcoolizate (vezi subcapit. „Metodologia experimentării"). În cazul administrării acute de etanol după care animalele rămîn un timp în stare comatoasă, animalele din lotul control sînt lipsite în acest interval de timp de hrană şi apă tot pentru excluderea efectelor datorate subnutriţiei.

Perioada în care se efectuează controlul este de asemenea foarte variabilă. Astfel, în unele modele experimentale, controlul efectelor etanolului a fost efectuat în perioada preimplantaţională, în altele în perioada embrionară, fetală sau postnatală. În majoritatea cazurilor însă, controlul a cuprins perioada fetală şi postnatală a dezvoltării.

Controlul efectelor în sine cuprinde observaţii macroscopice (numărul de embrioni sau feţi vii, mortalitate precoce sau tardivă, greutate fetală şi placentară, prezenţa malformaţiilor externe, măsurători pentru stabilirea diverselor dimensiuni ale corpului, secţiuni Wilson pentru evidenţierea malformaţiilor interne şi gradul de dezvoltare al scheletului fe-

Scanned with OKEN Scanner

tal) şi observaţii microscopice ale embrionilor, feţilor şi noi-născuţilor sau ale unor organe alese pentru studiul microscopic.

De asemenea se menţionează datele privind evoluţia mamelor alcoolizate : consum de hrană şi apă, sporul ponderal, mortalitate şi studii microscopice ale unor organe interne.

Prezentăm în continuare (în tabelele 8 — 15) o vedere sinoptică asupra rezultatelor lucrărilor experimentale care ne-au fost accesibile în extenso. Unele lucrări sînt citate sau analizate — datorită caracterului lor special — în alte capitole.

2. Alcoolizare pre- şi intragestaţională în apa de băut sau în regim lichid (şobolani)

Din tabelul 8 reiese că principala modificare indusă de etanol este retardarea (lungimii şi/sau greutăţii, osificării scheletului etc.). Absenţa modificărilor în cadrul unor modele este explicată de autori fie prin doza moderată de etanol administrată (Øisund, 1978), fie prin modul în sine de administrare a etanolului (Leichter şi Lee, 1982). Ultimii autori compară rezultatele obţinute cu cele obţinute într-o investigaţie anterioară (1979), atribuind lipsa scăderii greutăţii la naştere şi a retardării scheletice şi musculare (observate anterior) diferenţei în felul administrării etanolului (în apa de băut-în regim lichid). În cazul etanolului în apa de băut ca singură sursă de lichid, se constată creşterea osmolarităţii plasmei sangvine şi scăderea conţinutului în apă a muşchilor (semne ale deshidratării) precum şi scăderea afluxului sangvin al placentei. În cazul regimului lichid cu conţinut de etanol suplimentat cu apă de băut ad libitum, aceste modificări cu posibilă acţiune nocivă, retardantă asupra produsului de concepţie, lipsesc.

Lee şi Leichter (1980) reduc numărul nou-născuţilor la 50 % din mamele cronic alcoolizate, la cele netratate la 3 pui, iar la 50 % din cele cronic alcoolizate la 8 pui. În ziua 51 postnatal se constată că scăderea greutăţii puilor proveniţi de la mamele alcoolizate se menţine chiar la cele cu 3 pui, ceea ce arată că modificarea este efectul etanolului şi nu a diferenţei în alimentaţie datorită numărului diferit al puilor.

În laboratorul nostru, Checiu I. şi colab. (1986) au studiat modificările sîngelui periferic matern şi fetal după alcoolizarea cronică a animalelor mamă (20 % etanol în apă distilată, *ad libitum* ca singura sursă de lichid, 33 — 64 zile înaintea împerecherii şi de-a lungul gestaţiei). S-au înregistrat următoarele modificări :

În sîngele matern :
- tendinţă de scădere a cantităţii totale de hemoglobină ;
- scăderea semnificativă a numărului de leucocite ;
- creşterea semnificativă a numărului de leucocite eosinofile ;
- creşterea semnificativă a timpului de coagulare ;

În sîngele fetal :
- scăderea semnificativă a cantităţii totale de hemoglobină ;
- scăderea semnificativă a cantităţii de hemoglobină/eritrocit ;
- creşterea semnificativă a numărului de limfocite tinere şi mature ;
- tendinţă de scădere a numărului de neutrofile tinere ;
- creşterea semnificativă a timpului de coagulare.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8

Administrarea cronică pregestațională + gestațională în apa de băut sau în regim lichid (șobolani)

Linia	Doza și calea adm. etanol	Perioada adm.	Control	Conc. etanol sînge	Modificări patologice: ano-malii macro	ano-malii micro	retard. creșterii	mort. pre-coce cres-cută	mort. tar-divă cres-cută	alte modificări	Autori
Wistar	12% în apa de băut	3—4 săpt. înaint. gest. + toată gest. + perioada suptului	postnat. z. 2—24	0—0,75 g/l	—	—	—	—	—	scăderea numărului mediu de feți	Øisund și colab., 1978
Sprague —Dawley	10, 20, 30% în apa de băut	4 săpt. înaint. gest. + toată gest.	postnat. z. 30,37,44,51.	?	—	—	+ la naș. și postnat. ziua 51	—	—	retard. musculat. gambei	Leichter și Lee, 1979
Sprague —Dawley	10, 20, 30% în apa de băut	”	postnat. z. 51	?	—	—	+	—	—	”	Lee și Leichter, 1980
Sprague —Dawley	5,5% în regim lichid	”	z. 20 a gest.	56,6 ± 23,9 mg/100ml	—	—	—	—	—	—	Leichter și Lee, 1982
Sprague —Dawley	10, 20, 30% în apa de băut	”	z. 20 a gest.	?	—	—	+	—	—	—	Lee și Leichter, 1983
Long-Evans	5%	10 sau 90 zile înaint. gest. + toată gest.	z. 20 a gest.	76,8 mg/100ml	—	—	+	—	—	—	Samson, 1981
Wistar	20% în apa de băut ad. lib.	32 z. înaint. gest. + 20 z. de gest.	z. 20 a gest.	37±2,2 mg/100ml	—	—	— nu s-au controlat	—	—	modif.hematol. materne și fetale	Checiu I. și colab., 1986

Datele privind sîngele fetal (fără precedent în literatură) corespund în ceea ce priveşte influenţarea liniei eritrocitare datelor postnatale găsite de Balika şi colab. (1982) şi atrag atenţia asupra unor modificări hematologice posibile şi în cadrul sindromului uman (unde datele existente în această privinţă sînt încă extrem de lacunare).

3. Alcoolizare de-a lungul gestaţiei, prin gavaj (şobolani)

După cum se vede din tabelul 9, modificarea cea mai constantă este scăderea greutăţii fetale alături de scăderea numărului mediu de feţi. Abel (1978), observă o reducere a consumului de hrană şi apă la lotul de femele cronic alcoolizate, precum şi scăderea cîştigului ponderal matern pe perioada gestaţiei, ceea ce poate induce după părerea autorului şi scăderea greutăţii nou-născuţilor (tabelul 9). West şi colab. (1981) admit că administrarea prin gavaj a etanolului pe întreaga durată a gestaţiei poate fi un factor de stres pentru mamă, cu repercusiuni asupra dezvoltării normale a embrionilor şi fetilor. Pentru verificarea acestei ipoteze, autorii reîmperechează femele cronic alcoolizate care au dat naştere puilor cu polidactilie cu aceiaşi masculi, administrînd zilnic prin gavaj o soluţie de sucroză. Nici un pui născut în aceste condiţii nu a manifestat polidactilie, autorii afirmînd că modificările observate la puii din prima împerechere nu sînt rezultatul stresului nici a factorilor genetici, ele reprezentînd efectul etanolului.

4. Alcoolizare în perioade gestaţionale, intraperitoneal sau prin gavaj (şobolani)

Din tabelul 10 reiese că, modificarea cea mai frecvent semnalată în cadrul modelelor experimentale este scăderea greutăţii fetale. Se înregistrează de asemenea şi creşterea numărului de rezorbţii şi diferite tipuri de malformaţii structurale. Kennedy şi Persaud (1979) menţionează că doza mare de etanol folosită (30%) induce modificări în comportamentul mamelor, precum şi scăderea sporului de greutate pe parcursul gestaţiei care se compensează spre sfîrşitul acesteia (tabelul 10). În experienţele lui Anders şi Persaud (1980) apare un net efect de doză, scăderea greutăţii fetale şi retardarea 100% a embrionilor de 9 zile fiind induse de concentraţia mai mare de etanol (25%), spre deosebire de concentraţia mai mică (12,5%) care induce retardarea dezvoltării doar în 50% din cazuri. Fernandez şi colab. (1983) subliniază existenţa unei „specificităţi de fază" — tipul de malformaţie depistată depinzînd de perioada de gestaţie cînd s-a administrat etanolul. Rezultate interesante obţin Abel şi colab. (1987), care observă o scurtare semnificativă a duratei vieţii animalelor alcoolizate prenatal (cca. 20 săptămîni la femele şi cca. 5 săptămîni la masculi) şi scăderea semnificativă a greutăţii corporale maxime atinse.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9

Administrare de-a lungul gestației prin gavaj (șobolani)

Linia	Doza și calea adm. etanol	Perioada adm.	Control	Conc. etanol sînge	Modificări patologice						Autori
					anomalii macro	anomalii micro	retard creșt.	mort. precoce crescută	mort. tardivă crescută	alte modificări	
Long—Evans	1—2g/kg 20% zilnic	întreaga gest.	postnat. (z. 7, 15, 22, 29)	80 mg/100ml	—	—	+ și la puii din grupul „pair-fed”	—	—	scăd. nr. mediu de feți și la grupul control „pair-fed”	Abel, 1978
Long—Evans	4—6g/kg 30% zilnic	”	”	150—267 mg/100ml	—	—	+ (greut. litter)	—	—	—	Abel și Dintcheff, 1978
Sprague —Dawley	6g/kg 30% zilnic	” sau z. 1—7; 8—15; 16—21	la naș. și la 28 z. postnat.	?	—	—	+	—	—	scăd. nr. mediu de feți	Abel, 1979
Sprague —Dawley	5—6g/kg 15% zilnic	z. 1—15 gest. z. 1—20 gest.	postnat. imediat și la z. 5 și 10 postnat.	250—320 mg/100ml	malform. deget. microcefalie	—	+	—	—	”	West și colab., 1981

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10

Administrare i. p. și prin gavaj în perioade limitate intragestaționale (șobolani)

Linia	Doza și calea adm. etanol	Perioada adm.	Control	Conc. etanol sînge	Modificări patologice: anomalii macro	anomalii micro	retard. creșt.	mort. precoce crescută	mort. tardivă crescută	alte modificări	Autori
Sprague —Dawley	10, 20, 30% 2 ml. i. p.	z. 9—12 gest.	z. 20	?	—	modif. degenerat. ale placentei, ficatului, rinichiului și ovarului matern	+ (placente)	—	—	defic. ale osific. la osul supraocc. și interparietal	Kennedy și Persaud, 1979
Long— Evans	2, 3, 4, g/kg 15% gavaj zilnic	z. 9—12 gest.	z. 20	203,9±26,6 mg/100 ml z. 9 167,6 ±21,1 mg/100 ml z. 12	—	—	—	—	—	—	Samson și colab., 1979
CD(SD) DR	12,5—25% 0,015mg/g i. p.	z. 5—8gest.	z. 9 și 20	?	—	retard. dezvolt. la 9 z. leziuni degenerat. ale ficatului matern	+	—	—	—	Anders și Persaud, 1980
Sprague —Dawley	25% 4g/kg gavaj zilnic 2 ori	z. 7—9, 10—12, 13—15 gest.	z. 19	203mg/100 ml (z. 7—9) 172mg/100 ml (z. 10—12) 136 mg/100 ml (z. 13—15)	exencef. (z. 10—12); palatoschizis (z. 13—15); hidronef. (z. 7—9); hidrouret. (z. 13—15)	—	+	+	—	—	Fernandez și colab., 1983
Long— Evans	20% 4ml/kg gavaj zilnic	z. 6—15gest.	z. 20	?	malform. renale; cardiovasc. oculare; cranioschizis; microcef.	—	+	—	—	modif. minore ale scheletului	Mankes și colab., 1983
Sprague —Dawley	25% 0,03 ml/g. i. p.	z. 10 gest.	z. 18	?	adactilie, gastroschizis	hernie ombilic. malform. cardiovasculare	—	+	—	—	Beauchemin și colab., 1984
Long— Evans	3,5 g/kg gavaj zilnic 2 ori	z. 11—21 gest.	postnatal 2 ani și 6 luni	?	—	—	+	—	—	scurtarea duratei de viață cu 20 săpt.	Abel și colab., 1987

5. Alcoolizare de-a lungul gestației, în apa de băut sau în regim lichid (șobolani)

Din tabelul 11 rezultă că scăderea greutății la naștere este modificarea cea mai frecventă în cadrul modelelor experimentale, alături de unele anomalii structurale.

Borgmann și Wardlaw (1977) nu obțin modificări evidente ale puilor născuți de mamele alcoolizate. În schimb, etanolul induce scăderea cîștigului ponderal matern, creșterea infanticidului și scăderea greutății creierului matern.

Lochry și colab. (1980) menționează că retardarea dezvoltării fetale, precum și gama malformațiilor interne observate sînt direct proporționale cu mărimea dozei de etanol administrate.

Se poate conclude că administrarea etanolului la șobolani induce în cadrul diferitelor modele experimentale :

— retardarea dezvoltării (scăderea greutății fetale și întîrzierea osificării scheletului fetal în 78% din modelele citate);

— malformații structurale prezente în 30% din modelele citate; cele mai multe malformații au fost depistate în cadrul modelelor experimentale în care administrarea etanolului s-a făcut pe o perioadă limitată a gestației, prin intubație gastrică sau i.p.

6. Alcoolizare pre- și intragestațională în apa de băut sau în regim lichid (șoareci)

Datele tabelului 12 arată că administrarea pregestațională + gestațională de etanol în regim lichid la șoarece induce pe lîngă retardarea dezvoltării și creșterea numărului de rezorbții și diferite anomalii structurale.

Chernoff (1977), lucrînd pe 2 linii de șoareci, observă că accentuarea modificărilor patologice, odată cu creșterea cantității de etanol din regim este diferită la cele 2 linii folosite. Astfel, la aceeași doză de etanol greutatea fetilor CBA/J este semnificativ scăzută față de cea a fetilor din linia CH3, iar malformațiile creierului sînt prezente în 36% din fetii CBA/J și în 78% din fetii CH3 la regimul cu 15% CDE și în 100% din fetii la ambele linii, în cazul dozelor mai mari. Rata rezorbțiilor și anomaliile cardiovasculare sînt și ele dependente atît de mărimea dozei administrate cît și de linie. Una din explicațiile posibile ale diferențelor ce se manifestă în modificările celor două linii folosite poate fi ritmul de metabolizare al etanolului, prin activitatea diferită a alcooldehidrogenazei.

Randall și colab. (1981) înregistrează de asemenea o creștere a retardării, a ratei mortalității și a malformațiilor, direct proporțională cu creșterea concentrației de etanol administrate (regimul cu 30% CDE induce în 65% din cazuri diferite malformații fetale).

În laboratorul nostru, Checiu M. și Șandor (1982) folosind șoareci gestanți din linia RAP și RAP ♀ × $CBAT_6$ ♂ au obținut malformații oculare severe, la 16% din fetii hibrizi. Malformațiile oculare unilaterale observate includ cudarea și dezorganizarea retinei, absența cristalinului, precum și dezorganizarea completă a primordiului ocular.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11

Administrare în timpul gestației în apa de băut sau în regim lichid (șobolani)

Linia	Doza și calea adm. etanol	Perioada adm.	Control	Conc. etanol sînge	Modificări patologice:						Autori
					anomalii macro	anomalii micro	retard. creșt.	mort. precoce crescută	mort. tardivă crescută	alte modificări	
Albino	15% în apa de băut	toată gest. + 30 zile postnat.	postnat. z. 30	?	—	—	—	—	—	—	Borgmann și Wardlaw, 1977
Wistar	10% în apa de băut	z. 5—19 gest.	la naștere	?	—	—	+	—	—	întîrzierea deschiderii vaginale	Tittmar, 1977
Wistar	10—35% în apa de băut	z. 4—19 gest.	”	?	microcefalie, microstomie	—	+	—	+	—	Tanaka și Arima, 1979
Long—Evans	11,7; 23,3; 35% CDE * regim lichid	z. 5—21 gest.	”	30mg/100ml (11,7%) 60 mg/100ml (23,3%), 110 mg/100ml(35%)	anoftalmie, hidrocefalie, hidronefroză, monorchidism	—	+	—	—	—	Lochry și colab., 1980

* CDE— calorii derivate din etanol

Tabelul 12

Administrare pregestațională + gestațională în apa de băut sau regim lichid (șoareci)

Linia	Doza și calea adm. etanol	Perioada adm.	Control	Conc. etanol sînge	Modificări patologice: anomalii macro	anomalii micro	retard. creșt.	mort. precoce crescută	mort. tardivă crescută	alte modificări	Autori
C_3H/MI și CBA/J	15, 20, 25, 30 35% CDE, în regim lichid	30 zile înaint. gest. + 18 zile gest.	z. 18	398+11,9 mg/100ml (CH_3—35% etanol) 315 ± 8,9 mg/100ml (CBA/J 35% etanol)	anomalii ale creierului (100% la ambele linii 35% CDE); exencef. 33%—CBA/J și 24% CH_3 35% CDE pleoape deschise 100% CBA/J 35% CDE; defecte sept. și hemopericard 55% C_3H și 60% CBA/J; gastroschizis 26% C_3H 10% CBA/J	—	+ (greut. fetală direct proporțională cu mărimea dozei)	+ (100% la CBA/J 30% CDE și 100% la C_3H 35% CDE)	—	absența sau prezența incompletă a osului supraoccipit., a sternebrelor și anomalii ale coastelor CBA/J—100%, C_3H—94% la 15% CDE	Chernoff, 1977
C_3 H/HE	20, 25 30% CDE în regim lichid	28 zile înaint. gest. + 18 zile gest.	z. 18	?	malform. deget. 21%; hidrocefalie 13%; defecte cardiovasculare 11%; renale 11%; genit. 3%	—	+ (legată de mărimea dozei)	+ (44% la doza cea mai mare)	—	—	Randall și colab., 1981
RAP ori RAP♀ CBAT♂	20% în apa de băut	RAP—55 zile înaint. gest. + 19 zile gest. RAP × $CBAT_6$ 32 zile înaint. gest. + 19 zile gest.	z. 19	?	—	16% din fetii RAP × $CBAT_6$ anomalii oculare unilaterale	—	—	—	—	Checiu M. și Șandor, 1982

Scanned with OKEN Scanner

Datele prezentate atestă deci posibilitatea ca efectele administrării etanolului să fie influențate pe de o parte de „terenul" genetic determinat pe care acționează, pe de altă parte de manifestarea relației doză—efect.

7. Alcoolizare în perioade gestaționale în apa de băut sau în regim lichid (șoareci)

După cum reiese din tabelul 13, administrarea intragestațională de etanol în apa de băut sau în regim lichid induce o retardare însemnată (scăderea greutății fetale și a lungimii corpului, în 5 din 7 modele), precum și apariția a numeroase tipuri de malformații interne și externe. Se înregistrează de asemenea creșterea mortalității precoce (în 2 din cele 7 modele citate) și tardive (într-unul din cele 7 modele).

Randall și colab. (1976) remarcă că 25 — 30% CDE induc semnificativ mai multe rezorbții și feți malformați față de martori. Schwetz și colab. (1975) și Boggan și Randall (1979) înregistrează scăderea sporului ponderal al mamelor alcoolizate față de cele netratate, precum și creșterea numărului de feți canibalizați. Boggan și Wardlaw (1977), observă că, un număr semnificativ scăzut de femele alcoolizate (58%) nasc, în comparație cu cele din lotul cu „alimentare pereche" și cu martorii absoluți (74% și resp. 78%).

Absența modificărilor în modelul experimental care folosește șoareci din linia CD—1 (Hood și colab., 1979) este explicată de autori prin lipsa de sensibilitate a liniei folosite la acțiunea etanolului precum și prin felul de administrare al etanolului. Autorii înregistrează totuși un consum de hrană scăzut al mamelor alcoolizate, față de cele netratate.

Kennedy (1984) afirmă că scăderea greutății fetale este însoțită de scăderea semnificativă a greutății placentelor, ambele fiind dependente de mărimea dozei de etanol administrată mamei. Modificările degenerative observate în regiunea deciduei bazale și cele hemoragice înregistrate în zona labirintului pot compromite atît funcția endocrină cît și cea de barieră a placentelor. Autorul subliniază că severitatea și incidența acestor modificări crește odată cu doza de etanol administrată. În cadrul altui experiment, autorul înregistrează modificări patologice ale placentei, însoțite de retardarea creșterii fetale în care însă greutatea placentei nu a fost modificată (date nepublicate), fapt care-l determină să afirme că modificările patologice ale placentei evoluează independente de greutatea sa, dar în strînsă legătură cu scăderea greutății fetale. Rezultatele lucrării lui Gilliam și colab. (1989) aduc date în favoarea rolului fondului genetic, a „terenului" în determinarea intensității efectelor alcoolului.

În legătură cu datele acestui tabel trebuie subliniat faptul că, pe lîngă alte constatări, în esență similare celor anterioare, cercetarea la nivel microscopic a placentei a relevat și unele aspecte (posibilități) patogenetice concrete (vezi capitolul „Posibilități etio-patogenetice").

8. Alcoolizare în perioade gestaționale, intraperitoneal sau prin gavaj (șoareci)

Din datele tabelului 14 se poate constata că administrarea intragestațională i.p. sau/și gavaj de etanol la șoareci induce diferite și relativ

Tabelul 13

Administrare în perioade limitate intragestaționale în apa de băut sau în regim lichid (șoareci)

Linia	Doza și calea adm. etanol	Perioada adm.	Control	Conc. etanol sînge	Modificări patologice : anomalii macro	anomalii micro	retard. creșt.	mort. precoce crescută	mort. tardivă crescută	alte modificări	Autori
CF—1	15% în regim lichid	z. 6—15 gest.	la termen	max. 204 mg/100ml	—	—	+ (scăd.greut).	—	—	modif. minore schelet	Schwetz și colab., 1975
C57BL/6H	17, 25 30% CDE în regim lichid	z. 5—10 gest.	z. 19	200 mg/100 ml	malform. digit., cardiovasc., renale, oculare, hidrocefalie, gastroschizis	—	—	+	—	—	Randall și colab., 1976
$C_{57}BL_6$/6J	25% CDE în regim lichid	z. 5—10 gest.	z. 19	?	malform, digit., cardiovasc., renale, oculare, exencefalie	—	+ doar la feții malform.	+	—	—	Randall și colab., 1977
$C_{57}BL/6J$	5, 4 g/100 ml 30% CDE în regim lichid	z. 5—11 gest.	z. 14, 21 28, 35 postnat.	120 mg/100 ml în z. 1 320 mg/100 ml în z. 6 de tratament	hidronefroză unilat. (21%)	joncțiune ureterovezic. anorm., țesut renal anorm.	+ (greut. la naștere)	—	+	scăd. nr. mediu al feților scăd. nr. de fem. care au născut	Boggan și Randall, 1979
CD—1	10—20% în apa de băut	z. 2—10, 7—11 (10%) z. 6—11 1—11 (20%)	z. 18	?	exencefalie, malf. ale membr. post. nesemnificative statistic	—	—	—	—	—	Hood și colab., 1979
3BA/1J	10—15 20% în apa de băut	z. 11—18 gest.	z. 18	240 mg/100 ml	hernie ombilic., ochi deschiși (2,6%)	modif. degenerat. în zona bazală a placentei și coag. eritrocitelor materne în labirint	+ (greut. lungime)	—	—	scăd. gr. medii a placentelor	Kennedy, 1984
LS și SS	2,9—5,0 g/kg în ser fiz. 2 ×/zi gavaj	z. 7—15 gest.	z. 19	280 mg/100 ml	—	—	+ LS : la doze mari SS : la doza maximă	—	—	LS la doza maximă	Gilliam și colab., 1989

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 14

Administrare intragestațională i. p. sau/și gavaj (șoareci)

Linia	Doza și calea adm. etanol	Perioada adm.	Control	Conc. etanol sînge	Modificări patologice :						Autori
					anomalii macro	anomalii micro	retard. creșt.	mort. precoce crescută	mort. tardivă crescută	alte modificări	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
C57BL/6J DBA/2J și $B_6D_2I_1/J$	25% 0,03 ml/g i. p.	z. 8 și 9 10 și 11 sau z. 7, 8, 9, 10, 11, 12 gest.	z. 18 gest.	?	malform. deget., oculare, card., renale, exencef. (z. 8—9)	—	+	+	+ (z. 8—9 și 10—11)	scăderea greut. mamelor; mamele tinere: feți cu anomalii externe	Kronick, 1976
$C57Bl_6$ DBA/2J CD—1 Swiss	25% 4g/kg (toate) 25% 6g/kg (CD—1, Swiss) i. p.	z. 8, 10, 12, 14 gest.	z. 18 gest.	360—390 mg % (4g/kg) 550—580 (6g/kg) (după 20')	malform. deget., maxilarelor, card. (mai frecvent la linia CBA/2J, CD—1)	—	+	+ (CD—1, C57BL/6J)	+ (linia Swiss)	efect de doză și linie	Giknis și colab., 1980
C57BL/6J, QS	25% 0,015 0,022 0,030 ml/g (C_{57}BL/6J) 0,030 ml/g (QS) i. p.	z. 7, 8, 9, 10 sau 11 gest.	z. 18 gest.	350 mg/100ml 600 mg/100ml 800 mg/100ml (în raport direct cu doza)	malform. deget., membrelor, oculare, faciale, exencef., reducția dim. cozii (C57BL/6J)	C57BL/6J: la feții cu hipoplazie maxilară: anom. ocul. hipofizare, distensia ventric. III, reduc. mărimii creierului (z. 8— 36%, z. 9— 21%)	—	+	—	efect de doză și linie (QS mai puțin sensibil)	Webster și colab., 1980
ARS (ICR) albino	25% 0,03 ml/g i. p.	z. 6—17	z. 18	?	palatoschizis (8%)	—	—	+	—	—	Peterson și colab., 1981

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 14 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
C57BL/6J	25% 0,015 ml/g i. p. 2×/zi	z. 7 gest.	z. 14 gest.	193—215 mg/100ml (25') 30 mg/100ml (la 4h după a 2-a adm.)	anomalii oculare, cranio-faciale	vezicule în neuro-epiteliu	—	+	—	—	Sulik și colab., 1981
C_3H/HEJ	25% 2,5; 5 g/kg gavaj	z. 7, 8, 9, 10, 11 12, 14 sau 18 gest.	z. 19 gest.	112 mg/dl la 2,5 g/kg; 227 mg/dl la 5 g/kg	—	—	+	—	—	—	Lochry și colab., 1982
C57BL/6J	25% 0,015 și 0,03 ml/g i. p. gavaj	i. p.: z. 7, 8, 9 sau 10 gavaj: z. 7 sau 10 (1×) z. 8 sau 9 (2×)	z. 18 gest.	400—600 mg/100ml	anomalii faciale (adm. z. 7, 8) și ale deget. (adm. z. 9, 10), exencef.	anomalii oculare cerebrale și ale ventric. III omfalocel	—	—	—	—	Webster și colab., 1983
SIC:IR	25% 8,7 g/kg i. p. gavaj 2×/zi	z. 7, 8, 9, 10, 11 sau 13	z. 18 gest.	?	exencef. oligo-dact. palatoschi-zis	—	+	—	+	scăd. greut. creier.; toate modif. mai bine exprim. la gr. cu i.p.	Fukui și Kameyama 1984
?	25% 0,015 ml/g i. p. 2×/zi	z. 6, 5— —7 gest.	z. 7,5 gest. 20h după inj. a 2-a	?	—	vezicule în epi-blastul dezorg., form. mezoderm. întirz.	—	—	—	—	Nakatsuji și Keith, 1984
CBA/h și BALB/C	20% 0,5ml gavaj (doză unică)	z. 8 și 9 9 și 10 11 și 11 sau 8, 9, 10 și 11 gest.	z. 18 gest. și la 5 săpt. după naşt.	CBA: 280 mg/100ml BALB/C: 340 mg/100ml	CBA/h: omfalocel, malf. urogenit., degetelor, mem-brelor, exencef. BALB/C: microcornie, exomphalos, anom. scheletice.	—	+ (BALB /h)	+ (CBA identice cu martorii)	—	scăd. nr. med feți, prezența și mărim. molarului 3 scăzute la CBA față de BALB/C	Stuckey, și Berry, 1984

Tabelul 14 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MF1	25% 0,01-0,02, 0,03 ml/g (doză unică) i. p.	z. 8, 9, 10, 11 sau 12	z. 18 gest. și F_1 și F_2	?	mod. feței, urechii, hipoplazia maxilarelor, exencef., malf. ale deget. (max. z. 8, 9, 12 doza 0,03 ml/g); microcef., gastroschizis și malform. oculare	—	+	+	—	prod. din F_1 fără modif. 1 făt din fiecare litter retardat în greut.; prod. din F_2 fără modif.	Padmanabhan și colab., 1984
C57BL6	25% 2,9 g/kg i. p. sau gavaj	z. 7	z. 14 gest.	?	microcef., anom. faciale și ale creierului	—	—	—	—	—	Sulik, 1984
C_{57}BL/6 J	25% 0,015 ml/g i. p. 2×/zi	z. 7	z. 11, 12 și 14 gest.	200 mg/100 ml după fiecare adm.	anomalii la derivat. prosencefal. ventro-med. (corpi striați, hipocamp) anomalii faciale	vezi anomalii macro	—	—	—	—	Sulik și colab., 1984
?	25% 0,03 0,015 ml/g i. p. gavaj unic sau 2×/zi	z. 7, 8, 9, 10	la termen	400—600 mg/100ml (gavaj) 700—900 mg/100ml (i. p.) 300—600 mg/100ml (doză dublă)	anomalii ale capului (z. 7, 8) anomalii membre (z. 9, 10)	malform. cardiovasc. (60—75% z. 8—9; 15% z. 10)	+	—	—	—	Webster și colab., 1984
C57BL/6J	25% 0,015 ml/g i. p. 2×/zi	z. 8+12 h 8+16h	z. 8 1/2, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau 18 gest.	400 mg/100 ml după I-a adm. și 500—600 mg/100ml după 2-a adm.	anomalii cardiovasc.	—	+	—	—	—	Daft și colab., 1986

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 14 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CD—1	30% 0,015 ml/g i. p.	z. 8 și 8,4	z. 12—17 din 12 în 12h	?	anomalii fetale, microcefalie	—	+	—	—	hematoame	Epstein, 1986
C57BL/ 6J	25% 2,90 g/kg i. p. 2×/zi	z. 8 + 12h 8 + 16h	z. 8 + 12h 9, 10 11, 12, 13 gest.	400 mg/100 ml după I. adm. și 500—600 mg/100ml după a II-a adm.	dezv. defect. a derivat. arc. visceral I, anomalii faciale, cardiovasculare, timus	necroze în: mezenchim. cranial, placoda otică și epibranch. I, neuroepit., prosencef. și mezencef. hipoplast, corp striat deficient.	—	—	—	—	Sulik și colab., 1986.
C57BL/6 și SWV	2,9 g/kg (2×) și 2,6 g/kg (2×) 2,9g/kg (2×) i. p.	z. 10 gest.	z. 18 gest.	?	extrodact. membru ant. (46%) idem (31%) —	—	—	+ + ±	+ + —	reducție zeugopod preaxial —	Zimmerman și colab., 1990

multe malformaţii. Giknis şi colab. (1980) arată că scăderea greutăţii fetale la feţii din linia Swiss şi incidenţa malformaţiilor la liniile SW şi CD—1 sînt legate direct de mărimea dozei de etanol administrate (tabelul 14). Aceeaşi constatare a efectului legat de doză este susţinută şi de Webster şi colab. (1980), Lochry şi colab. (1982) şi Padmanahan şi colab. (1984) în legătură cu scăderea greutăţii fetale resp. cu creşterea mortalităţii.

Tipul de malformaţii obţinut este dependent de stadiul de dezvoltare al embrionului în care s-a administrat etanolul. Astfel, Kronick (1976) obţine la şoareci anomalii diferite după administrarea etanolului în zilele 8, 9 sau 10. Webster şi colab. (1980, 1983) obţin la şoareci după tratamentul cu etanol în ziua 7 de gestaţie creşterea ratei rezorbţiilor şi exencefalie, după tratament în ziua 8 hipoplazie maxilară însoţită de palatoschizis, iar după tratament în zilele 9, 10 şi 11 modificări ale membrelor anterioare şi ale degetelor. Fukui (1984) arată că administrarea etanolului în ziua 8 induce la feţii de şoarece exencefalie, oligodactilie şi palatoschizis fiind obţinute după administrarea etanolului în zilele 9, 10 sau 11 şi resp. 11 sau 13. Stuckey şi Berry (1984) obţin la şoareci după administrarea etanolului în zilele 8 şi 9 următoarele tipuri de anomalii şi modificări : omfalocel, pseudohermafroditism şi anasarcă, iar după administrare în zilele 9 şi 10 exencefalie, atelopodie. Administrarea în zilele 10 şi 11 şi 8, 9, 10 şi 11 induce atelocheiria, acheiria resp. hipoplazie renală şi chisturi subarachnoidiene. Menţionăm că în cadrul modelului elaborat de Stukey şi Berry malformaţiile obţinute sînt reduse numeric şi provin din puţine animale mamă. Padmanaphan şi colab. (1984) obţin cele mai multe malformaţii în urma administrării etanolului în ziua 8 de gestaţie la şobolan.

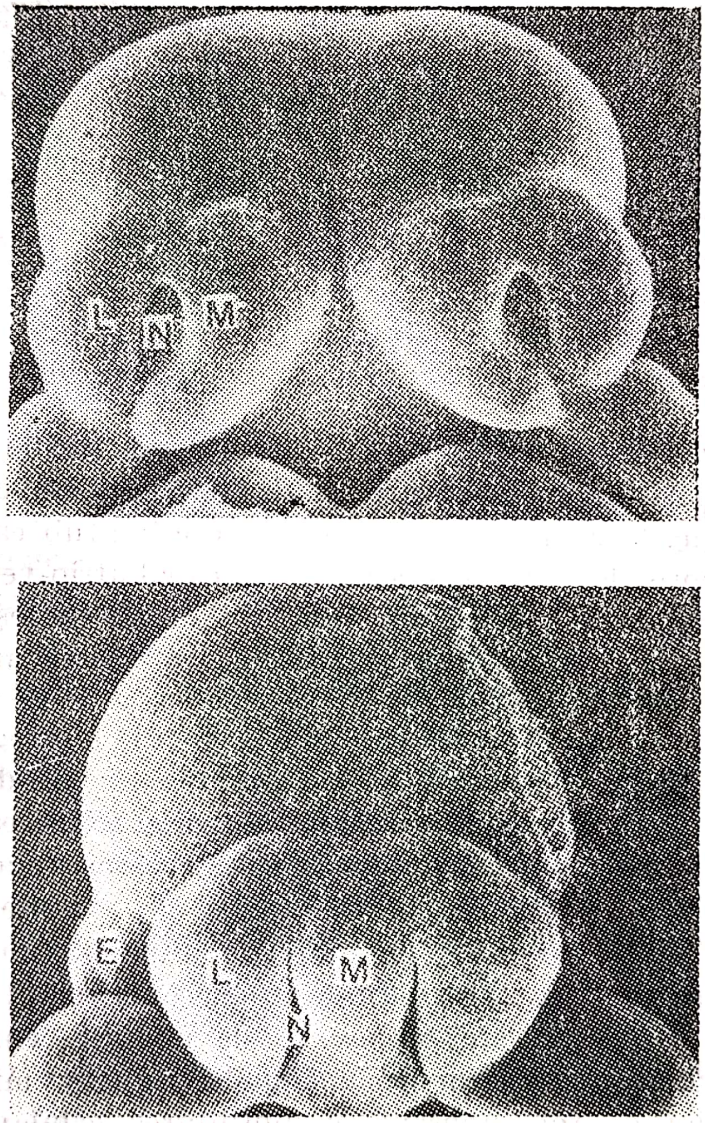
De remarcat este faptul că, unii autori, care au folosit în modelele lor experimentale 2 sau mai multe linii de şoareci, afirmă că rezultatele lor sînt legate de sensibilitatea liniilor folosite la efectul etanolului. Astfel, Webster şi colab. (1980) bazaţi pe incidenţa şi severitatea malformaţiilor obţinute susţin că linia C57BL/6J este mult mai sensibilă la acţiunea etanolului decît linia QS. Giknis şi colab. (1980), lucrînd pe 4 linii diferite de şoareci, afirmă că mortalitatea este crescută doar la feţii din linia Swiss, reducerea greutăţii fetale este mai marcată la feţii din liniile DBA/2J, CD—1 şi Swiss, iar malformaţiile oculare sînt mai frecvente la feţii din linia DBA/2J. Palatoschizisul, malformaţiile cardiace, ale maxilarelor şi ale degetelor au o incidenţă crescută la feţii din liniile Swiss şi CD—1.

Sulik şi colab. (1981) găsesc că liniile C57BL/6J prezintă o predispoziţie genetică pentru malformaţiile oculare induse de etanol. Stukey şi Berry (1984) arată că în timp ce feţii din linia BALB/C prezintă doar scăderea greutăţii şi anomalii ale scheletului, feţii din linia CBA/J prezintă o gamă largă de malformaţii alături de retardarea osificării scheletului şi absenţa şi reducerea în dimensiuni a molarului 3. Zimmerman şi colab. (1990) găsesc diferenţe semnificative între liniile C57B1/6 şi SWV în privinţa embrioletalităţii şi a apariţiei unor malformaţii ale membrelor sub acţiunea alcoolului administrat i.p. în ziua 10 a gestaţiei.

O serie de lucrări (Sulik, 1984 ; Sulik şi colab., 1984, 1986, 1988 ; Daft şi colab., 1986) ale grupului de cercetători din Carolina de Nord merită o menţiune deosebită. Lucrările se adresează „ţintit" unor perioade precoce ale dezvoltării la şoareci, urmărind fenogeneza malformaţiilor, sub acţiunea alcoolizării, într-o zonă limitată. Astfel, după alcoolizare

Scanned with OKEN Scanner

acută în ziua 7 a gestaţiei (perioada formării liniei primitive, a mezodermului etc.) s-au obţinut anomalii craniofaciale asemănătoare celor din sindromul uman : microcefalie, nas mic, buză superioară lungă cu filtrum-ul deficient, fantă palpebrală scurtă, microftalmie şi alte defecte oculare, anomalii cerebrale la derivatele prosencefalului ventro-medial (vezi şi subcapit. „Modificări ale S.N.C. induse experimental"). Folosind microscopul de lumină şi microscopia electronică cu baleaj, autorii au reuşit să stabilească legătura patogenetică dintre formarea deficitară a mezodermului precordal şi dezvoltarea anormală a părţii anterioare a discului embrionar (fig. 14a, b).



a)

b)

Fig. 14. — Embrion de şoarece, z. 14 gest. Regiunea facială : L — procesul nazal lateral ; N — fosa nazală ; M — procesul nazal medial. a) Aspect normal. b) Îngustarea telencefalului, apropierea proceselor nazale laterale, contopirea celor mediale. (Modificări intermediare între dismorfogeneza din perioada precoce şi aspectul cranio-facial fetal — vezi text) (după Sulik şi colab., 1984).

(Este interesant de menţionat că, la embrionii de găină de 20 ore incubaţie explantaţi pe albuş cu 5% etanol, Sanders şi colab. (1987) au constatat modificări ale primelor celule mezodermale ce părăsesc linia primitivă, care sugerează migrarea lor defectuoasă).

Administrarea etanolului la 8 1/2 zile gestaţie induce modificări craniofaciale care trădează dezvoltarea defectuoasă a unor arcuri viscerale, în general a unor structuri laterale, faţă de predominenţa defectelor mediane în modelul cu tratament la 7 zile. Controlul microscopic şi cu microscopie cu baleaj a evidenţiat necroze în zone mezenchimatoase craniale care derivă din creasta neurală. Dealtfel, fenotipul malformativ obţinut a fost asemănător celui din Sindromul DiGeorge uman (anomalii faciale, cardio-vasculare, ageneza totală sau parţială a timusului şi a paratiroidelor), atribuit, pe baza unor rezultate experimentale recente, unor deficienţe în dezvoltarea şi migrarea celulelor crestei neurale.

În ultima lucrare citată (Sulik şi colab., 1988) autorii se concentrează asupra rolului morţii celulare în geneza sindroamelor malformative cranio-faciale obţinute. Bazîndu-se pe lucrările lui Glücksmann (1951) şi ale colectivului nostru (Menkes şi colab., 1964, 1965, 1970 ş.a.) privind rolul morţii celulare în embriogeneza normală şi patologică, diferitele zone cu necroze observate după alcoolizarea acută a şoarecilor se corelează cu zonele de necroză normală (stabilite de autori la embrionii de şoareci din linia folosită).

O altă investigaţie urmăreşte fenogeneza unor malformaţii cardiace şi ale vaselor mari, după alcoolizare i.p. în două perioade consecutive ale zilei 9 de gestaţie. În zilele următoare apar succesiv : tub cardiac mai mic cu contururi anormale, perne endocardiace şi canal atrio-ventricular anormal, comunicare interventriculară, ventricol drept cu ieşire dublă, arc aortic întrerupt, arc aortic drept etc. După aprecierea autorilor, cauza posibilă a acestei game de anomalii ar putea fi degenerarea şi deficienţe în migrarea celulelor crestei neurale care participă şi la morfogeneza cordului şi a vaselor mari. Se conturează astfel, treptat, un nou domeniu al dismorfogenezei în care creasta neurală, proliferarea, migrarea şi localizarea celulelor crestale deţin un rol preponderent. Acţiunea etanolului asupra celulelor crestale a fost documentată şi prin observaţiile lui Hassler şi Moran (1986) : celulele crestale de Amblystoma maculatum (Salamandra) cultivate în vitro au arătat, sub acţiunea unor concentraţii de etanol între 0,05 — 0,20%, perturbări ale capacităţii de migrare, emiterea de protrusii şi (detectat cu anticorpi monoclonali) ruptura microtubulilor şi microfilamentelor cu rol cunoscut în motilitatea celulară. Mai recent, Davis şi colab., (1990) au urmărit modificările celulelor crestale craniale ale embrionilor de găină, cultivate in vitro sub acţiunea etanolului introdus în mediul de cultură (0,05%, 0,1%, 0,2%). Examinarea cu microscopul de baleaj a relevat dispariţia microvilozităţilor filopodiilor şi lamelipodiilor, gruparea (aglomerera) celulelor, apariţia unor protrusii mici,

Scanned with OKEN Scanner

reducerea dimensiunii celulare și a proliferării celulelor. Testul ecluderii albastrului tripan a evidențiat o scădere semnificativă a viabilității celulare, efect care, împreună cu reducerea proliferării a arătat, după 48 ore de cultură o ușoară „revenire". Celule în cultură, marcate cu cromat de sodiu radioactiv, au arătat pierderea de ^{51}Cr după tratamentul cu etanol. După părerea autorilor, majoritatea efectelor tratamentului cu etanol sugerează o vătămare a membranei celulare.

Subliniem și din alt punct de vedere importanța acestor lucrări, care, pe de o parte, reproduc situația unei singure beții într-o perioadă hotărîtoare a morfogenezei, pe de altă parte reprezintă contribuții elegante la analiza embriologică, concretă a dismorfogenezei alcoolice.

În concluzie, administrarea etanolului la șoareci în cadrul diferitelor modele experimentale induce :

— retardarea dezvoltării (scăderea greutății fetale și întîrzierea osificării scheletului) în 58% din modelele citate ;

— anomaliile structurale sînt prezente în 88% din modelele citate, indiferent de calea de administrare a etanolului. Aceste malformații structurale, reproduc într-o măsură mai mare anumite anomalii prezente în cadrul sindromului anatomo-clinic uman (Chernoff, 1977 ; Giknis și colab., 1980 ; Webster și colab, 1980, 1984 ; Sulik și colab. 1981, 1984, 1986, 1988). Rezultatele obținute sînt dependente de doza de etanol administrată, de sensibilitatea liniei de șoareci folosite la acțiunea etanolului, de stadiul de dezvoltare al embrionilor și/sau fetilor în care are loc administrarea.

Comparînd rezultatele obținute în cadrul modelelor experimentale elaborate pe șoareci și pe șobolani se poate constata că :

— anomaliile structurale sînt prezente în 30% din modelele la șobolani citate, iar la șoarece în 88% din modelele citate ; incidența este mai mare și severitatea anomaliilor mai pronunțată la șoareci decît la șobolani ;

— retardarea este prezentă în ambele variante de modele experimentale, mai exprimată în cele elaborate pe șobolani (78% din modelele citate) față de cele elaborate pe șoareci (58% din modelele citate) ;

— cele mai multe malformații observate la șobolani se înregistrează în urma administrării i.p. a etanolului, în anumite zile ale gestației (perioade limitate). La șoarece, aproape toate variantele de administrare induc apariția de malformații structurale indiferent de calea de administrare. La multe din modele (atît pe șobolani cît și pe șoareci) se observă o relație doză—efect.

Tipul de malformații structurale detectate este dependent la ambele specii de ziua de gestație (resp. de stadiul de dezvoltare al embrionului sau al fătului) în care s-a administrat etanolul.

În cadrul modelelor experimentale elaborate pe șoareci se observă diferențe marcate de linie în privința efectelor etanolului.

Scanned with OKEN Scanner

9. Modele elaborate pe primate subumane şi diferite specii de animale

Elaborarea modelelor experimentale pe maimuţă s-a făcut în primul rînd avînd în vedere apropierea filogenetică a acestui animal de om, fapt care ar putea facilita (teoretic) extrapolarea la om a rezultatelor obţinute. Astfel, în cadrul modelului elaborat de Mukherjee şi Hodgen (1982) pe două specii de maimuţe, administrarea etanolului la mamă induce hipoxie şi acidoza sîngelui fetal, datorită opririi circulaţiei ombilicale. Hipoxia repetată, poate fi cauza unor alterări ale S.N.C. Aceste alterări — prin extrapolare la om — pot sta la baza retardării mintale atît de frecvent întîlnită la copii afectaţi de EFA (vezi şi capitolul „Posibilităţi etiopatogenetice") (tabelul 15 a, b).

Modelele experimentale elaborate de Clarren şi Bowden (1984) şi de Clarren şi colab. (1987, 1988) pe maimuţă, induc la noi-născuţi microcefalie, modificări faciale şi ale S.N.C. asemănătoare celor descrise la copiii născuţi de mame alcoolice (vezi şi subcapit. „Modificări ale S.N.C. induse experimental"). Aceste modificări sînt prezente cînd etanolul este administrat din ziua 30 — 40 de sarcină pînă la naştere. Administrarea etanolului la aceeaşi specie din perioada precoce a sarcinii (ziua 8 — 13) pînă la termen induce o creştere semnificativă a numărului de embrioni şi feţi morţi, fapt explicat de autori ca o consecinţă a efectului nociv al etanolului fie asupra procesului implantării, fie direct asupra feţilor. Administrarea etanolului pe toată durata gestaţiei conduce la creşterea semnificativă a ratei avorturilor spontane. Autorii menţionează faptul că nici unul din nou-născuţii proveniţi din mame alcoolizate nu prezintă întreaga gamă de modificări şi malformaţii caracteristice sindromului alcoolic uman.

Utilizarea porcului miniatural (tabelul 15 b) — animal recunoscut ca mare consumator de etanol — într-un model experimental (Decker şi colab., 1980) nu a evidenţiat posibilitatea de-a induce mai exact anomaliile caracteristice pentru sindromul uman.

Este interesant de menţionat că Nakatsuji (1983) folosind embrioni de *Xenopus laevis* obţine, după alcoolizare în perioada precoce a dezvoltării (din stadiul de morulă pînă la finele neurulaţiei), modificări craniofaciale asemănătoare celor descrise în sindromul uman. Autorul insistă asupra avantajului oferit de utilizarea embrionilor de amfibii, care în condiţiile cultivării permit observarea amănunţită a efectelor etanolului asupra proceselor morfogenetice.

Ranganathan şi colab. (1987) studiază efectul etanolului (inclus în mediul de cultură) asupra dezvoltării la *Drosophila melanogaster*, varietatea sălbatică, din stadiul de ou pînă la apariţia adultului. Autorii menţioncază faptul că, varietatea sălbatică a *Drosophilei melanogaster* are (spre deosebire de celelalte varietăţi) o mare capacitate de a rezista la efectele nocive ale etanolului. Heinston şi colab. (1983) citaţi de Ranganathan şi colab., 1987) susţin că în cazul acestei insecte alcool dehidrogeneza (ADH) are un rol dublu. În primul rînd ADH oxidează etanolul la acetaldehidă şi apoi oxidează acest metabolit toxic la acetat împiedecînd acumularea acetaldehidei. Astfel, se explică gradul ridicat de toleranţă la etanol al *Drosophilei melanogaster* şi se sugerează posibilitatea nocivităţii etanolului şi nu a acetaldehidei.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15a

Modele experimentale elaborate pe primate subumane

Specia	Doza și calea adm. etanol	Perioada adm.	Control	Conc. etanol sînge	Modificări patologice: anomalii macro	anomalii micro	retard. creș-terii	mortalit crescută precoce	mortalit crescută tardivă	alte modific.	Autori
Macaca fascicularis	30% în regim lichid	z. 120—160 gest. sau z. 1—60 gest.	la naștere și postnatal (10 luni)	25—55 mg/100 ml	—	—	+	—	—	hipotonie, întîrzierea dezv. vederii dificult. la stres	Jacobson și colab., 1980
Macaca mulata Macaca fascicularis	35% 3g/kg i. v.	?	?	mamă: 250±8,2 mg/100 ml făt: 1/3 din val. conc. mat.	colaps al circulației ombilicale la 10—15' după adm. etanol	—	—	—	—	acidoza sîngelui fetal și hipoxie	Mukherjee și Hodgen, 1982
Macaca nemestrina	2,5—4,1 g/kg gavaj săpt.	z. 30—40 gest., toată gest.; z. 8—13 gest. toată gest.	la naștere și postnatal (6 luni)	la 2h: 240±46 mg/100 ml (2,5 g/kg); 379±76 mg/100 ml (4,1 g/kg)	microcefalie, anomalii faciale (4,1 g/kg)	modif. ale S.N.C.	—	+ (adm. precoce)	+ (adm. precoce)	unele modificări comportamentale	Clarren și Bowden, 1984
Macaca fascicularis	crescînd 2 g/kg pînă la 4—5 g/kg și descrescînd gavaj 2×/zi	z. 20—150	z. 23 postnatal	la 2h: 126—155 mg/100 ml (4 g/kg); 167—391 mg/100 ml (5 g/kg)	—	—	+	+	—	prematuritate	Scott și Fradkin, 1984
Macaca nemestrina	0,3—4,1 g/kg gavaj săpt.	toată gest.	la naștere	24±6 — 549±71 mg/100 ml	—	—	—	—	—	rata avorturilor spontane; absența sarcinii la 30 zile	Clarren și colab., 1987
Macaca nemestrina	0,3—4,1 și 2,5—4,1 g/kg gavaj săpt.	toată gest. și din săpt. 5-a de gest.; toată gest.	postnatal imediat pînă la 6 luni	24±6 — 594±71 mg/100 ml	microcefalie; malf. minore ale feței	—	+	—	—	unele modificări comportamentale	Clarren și colab., 1988

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15b

Modele experimentale elaborate pe diferite specii de animale

Linia	Doza și calea adm. etanol	Perioada adm.	Control	Conc. etanol sînge	Modificări patologice :						Autori
					anomalii macro	anomalii micro	retard. creșterii	mortalit. crescută		Alte modificări	
								precoce	tardivă		
1	2	3	5	5	6	7	8	9	10	11	12
Iepure	15% ad lib. în apa de băut	z. 6—18 gest.	z. 29 gest.	28 mg/100 ml	—	—	—	+	+	—	Schwetz și colab., 1978
Hamster	25% 0,015 ml/g i. p. 2× la 4h sau doză unică	z. 8 gest.	z. 13 gest.	350 mg/100 ml după doză unică	defecte ale tub. neural 39% la doza dublă și 4% la doza unică	—	—	—	+ (doza dublă)	—	Graham, 1985
Porc miniatural	20% ad lib. în apa de băut	9 luni	feții din F_1 și F_2	?	malf. cranio-fac., renale, genit. și ale membr.	—	+	+	—	scăderea nr. med. de feți	Decker și colab., 1980
Dihor	25% 1,5 și 3 g/kg gavaj zilnic	z. 15—35 gest.	fetal, z. 35 gest.	207±9 mg/100 ml	palatoschizis (21%); raport index cefalic/ lung. corp. scăzut (și la martori	—	—	+ (la doza mare)	—	mort. maternă crescută (88%)	McLain și Roe, 1984
Cîine	25% 2,4; 3; 3, 6; 4,2; 4,7; 5,6 g/kg gavaj 2×/zi	toată gest. (9 săpt.) sau z. 14—30 gest.	8 săpt. postnatal	101,7±1,5 346,5±6,1 mg/100 ml	palatoschizis (4 caz.) malf. renale (4 caz.), ale cozii (7 cazuri)	—	+ (lung. la nașt. circumferința capului) (adm. toată gest.)	+	+	scăderea nr. med. feți avort 100% (doză mare)	Ellis și Pick, 1980

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15b (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Embrion de găină	0,20—0,40 ml 50% inj. în camera de aer	72—80h incub.	z. 14 incub.	?	malf. intracard. 97%; ale arcului aortic 40%; ale arterei subclavic. 89%	—	—	—	—	—	Fang și colab., 1987
Embrion de găină	0,0125—0,1 ml inj. zilnic în albuș	24—48—72—96h incub.	71—73: 95—97h incub.	0,285±0,222 și 32,05±6,355 mg/100 ml în omogeniz. embr.	anomalii vasculare	—	—	+	—	tahicardie; depresia contractilității	Ruckman și colab., 1988
Xenopus laevius	1 și 2% în mediul apos	din stadiul de morulă pînă la stadiul de neurulă (1 zi)	finele neurulației	?	reduc. lung. creierului și hipoplazia p. ant. a corpului, anom. cranio-fac.	inhib. migrării cel. mezoderm spre polul animal în gastrulație, placă neurală mică și lung. ant.—post. scăz.	—	—	—	—	Nakatsuji, 1983
Drosophila melanogaster	4, 8, 14% în med. cult	ou→adult și larvă→adult	adult	?	malf. ale picioarelor și aripilor	—	+	—	+	creșterea timpului min. neces. apariției adultului din ou.	Ranganathan și colab., 1987

Scanned with OKEN Scanner

În ansamblu, în 67% din aceste modele experimentale apar diferite malformaţii structurale, iar în 47% retardarea dezvoltării.

10. Concluzii

În urma analizei tuturor modelelor experimentale reies unele constatări generale. Un prim aspect este cel al *numărului mediu de embrioni pe litter*, înregistrat în urma administrării etanolului la mame. La *şobolani* scăderea numărului mediu de embrioni/litter este menţionată doar de doi autori (Abel, 1979 şi West şi colab., 1981). Avînd în vedere faptul că în ambele modele experimentale administrarea etanolului s-a făcut pe întreaga perioadă a gestaţiei, scăderea numărului de embrioni poate fi rezultatul acţiunii etanolului, fie asupra embrionilor preimplantaţionali (efect letal), fie asupra implantării (inhibiţia implantării), posibilităţi menţionate şi de Abel (1979).

La *şoareci*, scăderea numărului mediu de embrioni/litter este raportată de asemenea în două lucrări (Boggan şi Randall, 1979; Stuckey şi Berry, 1984). În experienţele lui Boggan şi Randall (1979), alcoolul fiind administrat între zilele 5 — 11 de gestaţie, scăderea numărului mediu de feţi poate fi efectul inhibării implantării sau a mortalităţii postimplantaţionale precoce (rezorbţii precoce), procese necontrolate însă de autori. În cazul modelului experimental elaborat de Stukey şi Berry (1984) scăderea numărului mediu de feţi/litter poate fi explicată prin prezenţa unui număr crescut de embrioni rezorbiţi.

Administrarea etanolului la porci miniaturali şi la cîine de-a lungul întregii gestaţii induce scăderea numărului mediu de feţi, fapt explicabil fie prin pierderea de embrioni preimplantaţionali, fie prin inhibarea implantării, fie prin creşterea mortalităţii prenatale.

Un alt aspect important este cel al reproducerii principalelor anomalii structurale, componente ale EFA, în cadrul diferitelor modele experimentale.

Astfel, *retardarea la naştere* (greutate şi/sau lungimea scăzută) caracteristică copiilor cu EFA este reprodusă în modele experimentale elaborate pe şobolani în 78% din modelele citate, în cele elaborate pe şoareci în 58%, iar la alte specii în 47% din cazuri.

Un alt aspect caracteristic al copiilor cu EFA este *microcefalia*, reprodus în unele modele experimentale. Microcefalia este înregistrată în 14% din modelele citate, elaborate pe şobolani, în 12% din cele elaborate pe şoareci, fiind semnalată şi la cîine (Ellis şi Pick, 1980) şi la maimuţă (Scott şi Fradkin, 1984; Clarren şi colab. 1988).

Anomaliile faciale prezente la copii cu EFA sînt de asemenea reproduse. Astfel, la şoareci, anomalii faciale sînt prezente în 62% din modelele citate; la şobolani în 19 % din modelele citate. Modificări faciale sînt semnalate şi de Decker şi colab. (1980) în cadrul unicului model experimental elaborat pe porcul miniatural şi de Clarren şi Bowden (1984) şi Clarren şi colab. (1988) în modelele elaborate pe maimuţă.

Anomalii ale S.N.C. au fost reproduse în cadrul diferitelor modele experimentale. La şoareci, ele au fost semnalate în 54%, pe cînd la şobolani doar în 10% din modelele citate. Aceste modificări au fost detec-

Scanned with OKEN Scanner

tate şi în cadrul modelelor elaborate pe embrioni de hamster şi broască şi la noi-născuţi de maimuţă.

Defectele cardio-vasculare au fost reproduse şi ele în cadrul modelelor experimentale şi anume: la şoarece în 33% din modelele citate, iar la şobolani în 10% din acestea.

Anomaliile aparatului uro-genital au fost detectate la şoareci în 25%, iar la şobolani în 19% din modelele experimentale citate.

În concluzie, rezultatele obţinute în cadrul modelelor experimentale elaborate pe şoareci, reproduc într-o măsură mai mare unele componente ale sindromului EFA uman în comparaţie cu modelele experimentale elaborate pe şobolani şi alte specii de mamifere. Aceasta se referă atît la modelele cu administrare cronică cît şi la cele cu administrare acută sau subacută. Trebuie însă subliniat că în privinţa nivelului sangvin al alcoolului realizat în diferitele modele (date parţiale !) există o diferenţă netă între cele două specii folosite (şobolani şi şoareci): nivelele la şoareci sînt în general mult mai ridicate decît cele de la şobolani !

Datele prezentate evidenţiază şi un alt aspect important: diferenţele existente între diferitele clase, specii şi linii de animale folosite în experimentare, în privinţa sensibilităţii faţă de acţiunea nocivă a alcoolului (constatare valabilă, de fapt, pentru întreaga patologie prenatală experimentală).

Marea majoritate a modelelor experimentale, elaborate pe diverse specii de mamifere au evidenţiat efectul nociv al etanolului asupra dezvoltării embrionare, fetale şi/sau postnatale, efect concretizat prin retardarea creşterii, retardarea dezvoltării scheletului fetal, creşterea mortalităţii prenatale şi postnatale şi prin apariţia unui spectru larg de malformaţii structurale.

Lipsa malformaţiilor structurale înregistrată în cadrul unor modele experimentale nu înseamnă şi lipsa efectului nociv al etanolului deoarece ... „efectele patologice prenatale ale factorilor externi în general şi ale consumului sau administrării de etanol în special, nu se limitează la apariţia unor anomalii structurale. Pe lîngă acestea ele includ cel puţin mortalitate prenatală crescută, mortalitate peri- şi postnatală crescută, îmbolnăviri fetale şi sechelele lor, tulburări metabolice, tulburări ale dezvoltării sexuale, retardare pre- şi postnatală" (Şandor şi colab., 1984).

În literatura aferentă apare frecvent formularea: reproducerea experimentală a sindromului alcoolic embrio-fetal. Cu alte cuvinte acesta ar însemna obţinerea, pe cale experimentală, a principalelor componente ale sindromului uman. Aceasta ar fi — într-adevăr — o realizare deosebit de utilă. Întreaga experienţă acumulată în teratologia experimentală atestă că — din păcate — realizarea acestui deziderat este dificilă, dacă nu irealizabilă. S-au obţinut într-adevăr modele experimentale, cu apariţia unor componente esenţiale (retardare, microcefalie, dismorfie facială, malformaţii ale unor organe, modificări ale comportamentului etc.), unele chiar cuplate, dar fără ca să apară *întregul* sindrom, cu caracteristicile lui esenţiale la om. Dealtfel, după cum se ştie, şi la sindromul uman, doar cazurile cele mai grave arată (uneori) prezenţa simultană a tuturor simptomelor. Dar, chiar dacă ar exista această posibilitate, nu aceasta este scopul primordial urmărit. Apariţia unor simptome caracteristice,

Scanned with OKEN Scanner

similare celor umane, dă posibilitatea analizei patogenetice chiar dacă ele apar disparate, parţiale. (O astfel de analiză excelentă a fost realizată în privinţa dismorfiei faciale de către Sulik şi colab. (vezi *op. cit.*).

III. MODELE EXPERIMENTALE *IN VITRO*

1. Aspecte metodologice

Modelele *in vitro* pentru studiul acţiunii prenatale a unor substanţe exclud metabolizarea maternă, modificarea substanţei respective la trecerea ei prin placentă, şi influenţa modificărilor materne dînd posibilitatea evidenţierii unor efecte directe asupra embrionului.

În ultimele două decenii, s-a elaborat metodologia cultivării embrionilor postimplantaţionali, în primul rînd celor de şobolan (New, 1971; Cockroft, 1977; New, 1978 ş.a.).

Cu toate că dezvoltarea *in vitro* nu este perfect identică cu cea *in vivo*, metoda a permis — cu rezervele necesare — obţinerea unor date importante privind acţiunea diferiţilor factori nocivi, printre care şi etanolul.

În general, s-au folosit două sisteme mai importante de cultivare: sistemul static şi sistemul circulant (pentru detalii vezi Şandor şi colab., (1984).

În cercetările noastre cu privire la acţiunea alcoolului asupra dezvoltării embrionare *in vitro* (Şandor şi colab., 1980), am folosit metoda New în sistem static, cu unele adaptări la condiţiile laboratorului. Embrionii au fost plasaţi în sticle de ceasornic conţinînd fiecare 1 — 1,5 ml mediu (ser de şobolan imediat centrifugat şi inactivat). Acestea au fost aşezate într-o cutie Petri şi înconjurate cu vată umectată cu etanol diluat pentru menţinerea umidităţii şi prevenirea evaporării etanolului din mediu. Cutia Petri a fost pusă într-un container metalic şi acoperită cu un capac de plastic. Etanşeitatea a fost asigurată printr-un strat de apă sterilă introdusă în container (vezi fig. 15). Faza gazoasă (în primele 24 h, 95% aer şi 5% CO_2, după 24 h, 60% O şi 5% CO_2) a fost introdusă printr-un tub de cauciuc aplicat pe capacul de plastic. Întreaga instalaţie a fost plasată în termostat la 37 — 38°C.

Mediul folosit pentru cultivarea embrionilor de mamifer în prezenţa etanolului este serul de şobolan şi într-un caz serul uman (Beck şi colab., 1984). Componenţa fazei gazoase se modifică după fazele cultivării (5% CO_2 şi O_2 în concentraţie crescîndă) (Skozireva, 1973; Brown şi colab., 1979; Şandor şi colab., 1980; Priscott, 1982; Thompson şi Folb, 1982; Wynter şi colab., 1983; Beck şi colab., 1984).

Perioada de cultivare s-a întins în general pe un interval de 48 ore. Vîrsta embrionilor cultivaţi a fost la şobolan 9,5 — 10 zile, la şoarece 8 — 10 zile.

Etanolul, a fost adăugat la mediul de cultură într-o concentraţie aleasă în funcţie de concentraţia sangvină găsită la alcoolici cronici. Concentraţia maximă găsită la aceştia (300 mg%) a fost similară cu concentraţia cea mai mică care a avut efect la şobolan (Priscott, 1982). În general, şobolanul s-a dovedit a fi mai tolerant la etanol decît omul: nivelul sangvin

letal mediu la om fiind 420 mg% (Maling, 1970 citat de Priscott, 1982), iar la şobolan 930 mg%. Avînd în vedere aceste date, concentraţia etanolului în mediul de cultură a variat între 200 şi 800 mg%. În experienţele noastre am aplicat concentraţii între 200 şi 1000 mg%.

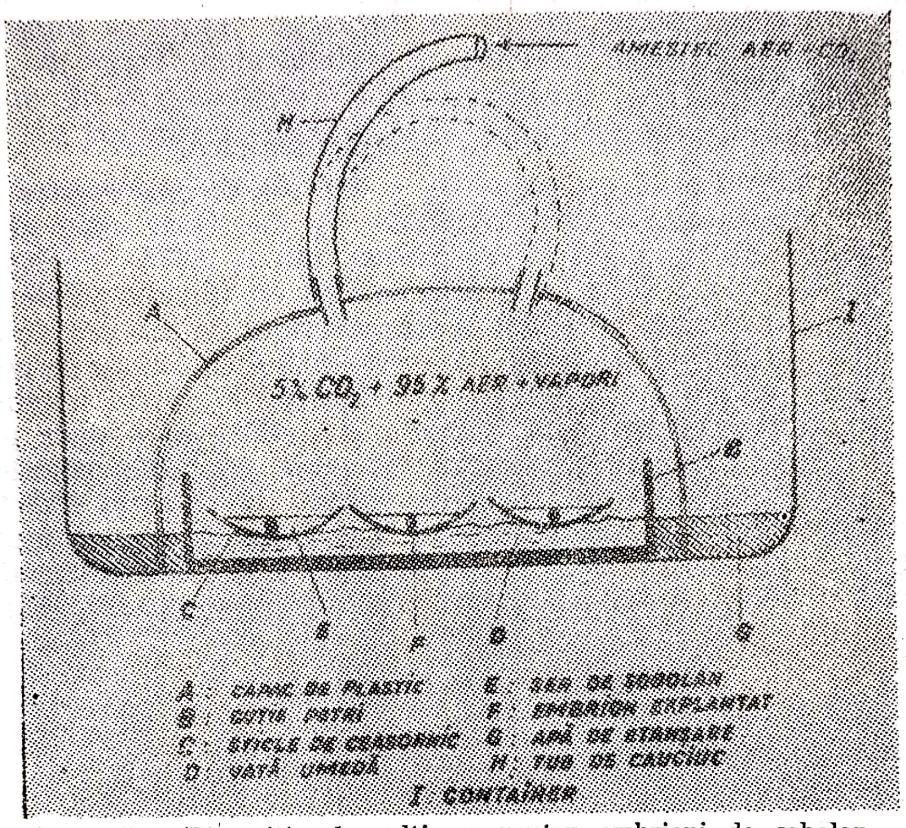


Fig. 15. — Dispozitiv de cultivare pentru embrioni de şobolan postimplantaţionali.

Priscott (1982) a determinat comparativ concentraţia de alcool în mediul de cultură cu şi fără embrioni, după cultivare timp de 48 ore şi a observat o concentraţie mai scăzută în mediul cu embrioni — diferenţa fiind însă nesemnificativă — fapt ce arată că alcoolul nu e metabolizat de către embrion sau de către sacul vitelin, acţionînd probabil ca atare asupra embrionilor.

Beck şi colab. (1984) printr-o iniţiativă demnă de remarcat, au folosit ca mediu de cultură ser uman în 4 variante :

1) ser uman normal recoltat înaintea ingestiei de alcool (whisky);

2) ser uman recoltat după ingestie de alcool (70 — 85 g alcool/kg corp);

3) ser uman normal la care s-a adăugat etanol (112 — 166 mg%);

4) ser uman normal la care s-a adăugat acetaldehidă (7 — 22 μg/ml).

Controlul embrionilor cultivaţi din punctul de vedere al dezvoltării morfologice, s-a făcut după următoarele criterii (Skozireva, 1973; Cockroft, 1977; Brown şi colab., 1979; Şandor şi colab., 1980; Priscott, 1982; Thompson şi Folb, 1982; Wynter şi colab., 1983; Beck şi colab., 1984) :

— prezenţa sau absenţa bătăilor de cord şi a circulaţiei saculuivitelin;

— numărul de somite;
— lungimea creştet-coccis;
— dezvoltarea mugurelui alantoidian;
— gradul de realizare a torsiunii;
— dimensiunile veziculelor cerebrale;
— închiderea tubului neural;
— sinteza ADN;
— conţinutul total în proteine;
— anomalii structurale macro- şi microscopice.

O metodă importantă de urmărire a dezvoltării embrionare în cultură este microcinematografierea realizată de Le Goascogne şi Brun (1969); Deuchar (1971); Deuchar şi Parker (1972, 1975) şi Sandor şi colab. (1981). În laboratorul nostru am urmărit cu filmare accelerată, la diferite măriri, dezvoltarea in vitro a unor embrioni de şobolan de la stadiul de cilindru (10 zile) pînă la stadiul corespunzînd cu 12 zile de gestaţie. S-a putut urmări dezvoltarea embrionului intact, înăuntrul învelişurilor sale, în decursul acestei perioade, precum şi desfăşurarea unor procese morfogenetice importante, cum ar fi: formarea cavităţii exocelomice, creşterea mugurelui alantoidian, formarea inimii, dezvoltarea structurilor cefalice, realizarea torsiunii embrionului ş.a. Rezultatele obţinute au demonstrat că metoda va putea fi folosită în evidenţierea unor modificări ale diferitelor procese morfogenetice, înlesnind înţelegerea patogenezei unor anomalii.

2. Efecte şi analiza lor

O privire de ansamblu asupra rezultatelor obţinute de autorii sus menţionaţi evidenţiază unele efecte esenţiale ale acţiunii etanolului *in vitro*:

— reducerea numărului de somite;
— slabă dezvoltare a regiunii cefalice (microcefalie, vezicule cerebrale deformate, encefaloschizis);
— defecte de închidere a tubului neural;
— tulburări circulatorii în sacul vitelin şi în embrion;
— retardarea torsiunii;
— scăderea conţinutului total în proteine;
— într-un studiu — anomalii ale arcurilor mandibular şi hioid şi absenţa veziculelor optice şi otice (Thompson şi Folb, 1982).

Observaţiile noastre (Şandor şi colab., 1980) au arătat, că efectele dismorfogenetice induse în cultură apar doar la controlul efectuat după 48 ore, la 24 ore embrionii cultivaţi în prezenţa etanolului fiind practic normali (la nivelul controlului la lupa binoculară şi al controlului microscopic).

Efectuînd controlul microscopic al unei părţi a embrionilor, am evidenţiat arii necrotice la nivelul veziculelor cerebrale, în partea caudală a tubului neural şi în unele arii mesenchimale. S-au mai observat sinuosităţi anormale ale tubului neural şi a veziculelor cerebrale şi rarefierea mesenchimului în unele zone (fig. 16).

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie menționat că, intensitatea efectelor obținute a fost, în toate cazurile, dependentă de concentrația etanolului în mediu.

Modelele *in vitro* elaborate pînă în prezent au permis și unele constatări privind patogeneza. Astfel, Beck și colab. (1984) ajung la concluzia că o singură expunere la alcool în timpul gastrulației sau neurulației, poate fi, în cazul embrionului de șobolan, teratogenă. Faptul că serul normal de om se dovedește a fi un mediu adecvat pentru dezvoltarea embrionilor de șobolan (Reti și colab., 1982 citați de Beck și colab., 1984)

Fig. 16. — Embrion de șobolan, de 10 z. cultivat *in vitro* (48 ore) cu 4‰ etanol în mediu. Necroze și detritus în telencefal (→)

dă un suport extrapolării acestei constatări și la efectul precoce al etanolului la om (embrionul de șobolan și cel uman avînd „cerințe" similare pentru a se putea dezvolta în perioada cercetată).

S-au emis unele ipoteze asupra mecanismului de acțiune al etanolului. Acesta ar putea fi explicat mai întîi printr-un efect asupra dezvoltării sacului vitelin (Wynter și colab., 1983). Pe de altă parte, faptul că unii embrioni cu circulație vitelină bine dezvoltată, prezintă defecte de torsiune și ale tubului neural, demonstrează posibilitatea unui efect direct asupra morfogenezei. Brown și colab. (1979) susțin că anomaliile apărute se datoresc unei acțiuni directe ale alcoolului, care cauzează o reducere a proliferării celulare.

După Wynter și colab. (1983) schimbarea de osmolaritate a mediului de cultură nu pare a fi cauza anomaliilor produse, pentru că etanolul trece liber prin membrana celulară și nu alterează balanța osmotică între embrion și mediu. Un posibil efect teratogen ar putea fi datorat schimbărilor ionice cauzate de alcool în membranele celulare embrionare, interferînd astfel cu interacțiunile celulare.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce priveşte rolul acetaldehidei în producerea efectului *in vitro*, observaţiile de pînă acum nu sînt univoce. Beck şi colab. (1984) obţinînd efecte nocive doar cu concentraţii mai mari de 10 μg/ml (mult superioare de pildă nivelului acetaldehidei din serul uman după administrare i.v. de etanol — Korsten şi colab., 1975, citaţi de Beck şi colab., 1984) opiniază împotriva rolului ei patogenetic, în condiţiile date. În experienţele lui Thompson şi Folb (1982) atît etanolul cît şi acetaldehida adăugată la mediu au indus modificări patologice, dar, după cum reiese din tabelele publicate, în ambele cazuri existînd o relaţie doză efect (cu unele variaţii), efectele acetaldehidei au fost mai puţin exprimate. Se pare deci că, similar observaţiilor *in vivo*, acetaldehida, cel puţin în modelele experimentale de pînă acum, nu poate fi încriminată singură în inducerea efectelor patologice.

Concluzia esenţială ce se desprinde din studiile in vitro privind efectul prenatal al etanolului este atestarea posibilităţii unei acţiuni directe asupra embrionilor, în perioada embriogenezei precoce (deci postimplantaţional precoce). Totodată, aceste studii au permis evidenţierea unor mecanisme (puncte de atac) prin care etanolul poate acţiona asupra dezvoltării embrionare.

IV. BLASTOPATIA ALCOOLICĂ EXPERIMENTALĂ

1. Despre blastopatii

Teoretic, embrionul sau fătul poate fi vătămat de etanol, de metaboliţii săi sau de băuturi alcoolice în toate fazele ontogenezei prenatale. Există astfel şi posibilitatea unei vătămări în perioada preimplantaţională, posibilitatea unei *blastopatii* *.

După părerea noastră, blastopatia cuprinde pe de o parte efecte ale unor acţiuni nocive din cursul acestei perioade, cu consecinţe imediate sau mai tardive, pe de altă parte modificări patologice care apar preimplantaţional, datorate unor influenţe premergătoare, de obicei cronice. La mamiferele de laborator s-au obţinut, cu diferiţi factori exogeni, numeroase blastopatii experimentale (pentru detalii vezi Şandor şi colab., 1984).

În legătură cu prima variantă menţionată a blastopatiilor s-a încetăţenit de-a lungul anilor o părere aproape dogmatică, după care efectele unor noxe din perioada preimplantaţională ar asculta de un fel de lege „totul sau nimic": ori reglare (regenerare) *ad integrum*, ori moartea embrionului vătămat. Conform unei alte păreri lezarea sau moartea unor embrioni în perioada preimplantaţională poate fi interpretată ca un fenomen de selecţie naturală a celor mai rezistenţi cu eliminarea specimenelor slabe. După părerea lui Warkany (1978)— care a introdus termenul de *teratanasie* — acestei selecţii i s-ar putea da un ajutor cu unele

* Noţiunea a fost introdusă de Gottschewski şi Zimmerman (1963).

Scanned with OKEN Scanner

intervenţii chimice. Fără a intra în detalii, dorim să precizăm că, spre deosebire de animalele de experienţă cu poliembrionie fiziologică, la om, unde în majoritatea cazurilor se dezvoltă un singur produs de concepţie, această selecţie (şi acest ajutor) devin problematice.

Dogma amintită devine din ce în ce mai inconsistentă. Rezultate mai vechi, neluate în seamă şi un număr crescînd de date mai recente atestă că, în urma unor acţiuni nocive preimplantaţionale, pot apare urmări în diferite faze ale dezvoltării ulterioare ca anomalii structurale, retardare, mortalitate etc. (pentru detalii vezi Şandor şi colab., 1984, 1989).

Luînd în considerare faptele de mai sus apare importanţa investigării posibilelor efecte ale consumului de alcool în perioada preimplantaţională a ontogenezei. Aceasta, cu atît mai mult cu cît recentele observaţii clinico-epidemiologice subliniază însemnătatea acestei perioade (în care femeia gravidă încă nu este conştientă de sarcină) în patogeneza embrio- şi fetopatiei alcoolice (Barr şi colab., 1984 şi alţii).

2. Modele elaborate şi metodologia de control

Începînd cu anul 1979 se întreprind în laboratorul nostru investigaţii experimentale cu scopul de a verifica existenţa unei *blastopatii alcoolice experimentale* (Sandor şi colab., 1980, 1981, 1984, 1986; Checiu şi Şandor, 1981, 1982, 1983, 1984, 1986, 1987, 1988; Căpălnăşan şi Checiu, 1985; Fazakas-Todea şi colab., 1985, 1986; Sandor, 1987 a, b, 1988, 1989, 1990; Fazakas-Todea, 1988, 1989; Gârban şi colab. 1990). Experienţele s-au efectuat pe femele de şobolani albi (Wistar) şi şoareci albi (RAP), (ziua frotiului vaginal cu spermatozoizi resp. a dopului vaginal : ziua 1). S-au folosit următoarele scheme de tratament : administrare cronică de etanol 20% cel puţin 1 lună înaintea împerecherii şi pînă la sacrificare, *ad libitum* ca unic consum de lichid; administrarea intravenoasă sau intraperitoneală a unei soluţii apoase de etanol în cursul perioadei preimplantaţionale; administrare intravenoasă după administrare peroral cronică; administrare cronică biparentală; administrare i.v. de acetaldehidă sau de Antalcol (disulfiram) prin gavaj, cu injecţie i.v. consecutivă de soluţie apoasă de etanol; administrare peroral cronică de ţuică de prune 24%, coniac diluat la 20%, bere şi vin cel puţin 40 — 45 de zile înainte împerecherii şi pînă la sacrificare, *ad libitum*, ca unic consum de lichid; administrarea i.v. sau i.p. a aceloraşi băuturi alcoolice în ziua 5-a gestaţiei la şobolani. S-a mai executat transferul încrucişat de embrioni de la femele de şobolani alcoolizate cronic la recipienţi normali şi vice-versa, folosindu-se metoda transferului în uterul gol gravid după ligaturarea în recipient a tranzitului oviducto-uterin (Checiu M. şi colab., 1977). În urma tratamentelor s-au obţinut următoarele concentraţii sangvine de etanol (determinate cu ajutorul testului enzimatic SIGMA resp. prin gazcromatografie) :

şobolani: — după alcoolizare cronică : $\bar{X}$ 35,4 mg/100 ml;

— după etanol i.v. : $\bar{X}$ 125 mg/100 ml;

— după ţuică de prune i.v. : $\bar{X}$ 116 mg/100 ml;

Tabelul 16

Evaluarea ratei dezvoltării şi a formelor patologice de dezvoltare (şobolani, z. 5)

Lot		Total embrioni	STADII DE DEZVOLTARE											FORME PATOL.
			Ovule fecundate	Ovule nefecundate	Ovule degenerate	2 blastomere	4 blastomere	8—15 blastomere	16—32 blastomere	Blastociste incipiente	Blastociste medii	Blastociste avansate	Fragmentare	Segmentare anormală
Martori	Nr.	165	—	—	—	—	2	12	36	65	24	8	7	11
	%	100	—	—	—	—	1,21	7,27	21,81	36,96	14,54	4,84	4,23	6,66
Etanol cronic +	Nr.	147	2	2	—	2	1	13	19	30	25	3	6	44
etanol i.v.	%	100	1,36	1,36	—	1,36	0,68	8,84	12,92	20,40	17	2,04	4,08	29,93

Notă: chenarele arată diferenţele semnificative

Scanned with OKEN Scanner

— după coniac i. v. : $\bar{X}$ 106 mg/100 ml;

şoareci: — după alcoolizare cronică $\bar{X}$ 0,24 + 0,12%

Metodologia de control a cuprins următoarele:

Pentru stadii preimplantaţionale: embrionii spălaţi din oviduct şi din uter în ziua a 4-a (şoareci) resp. a 5-a (şobolani) a gestaţiei au fost examinaţi şi fotografiaţi. Pentru determinarea eventualelor perturbări ale dezvoltării s-au luat în considerare următoarele criterii: 1) numărul mediu de embrioni/animal mamă; 2) stadiul de dezvoltare a embrionilor; 3) localizarea embrionilor (oviduct sau uter) ca indicator al migrării; 4) numărul şi morfologia formelor de dezvoltare patologică.

Tabelul 17

Evaluarea dezvoltării postimplantaţionale în z. 6 (exemplu)

Indici	Etanol i.v.		Netrataţi		Semnificaţie
	Nr. embr.	Prezenţă	Nr. embr.	Prezenţă	
Endoderm primar	144	144 (100%)	133	133 (100%)	—
Endoderm distal	144	137 (95%)	133	96 (72%)	+ p<0,001
Ectoderm extraembrionar	144	136 (94%)	133	116 (87%)	+ p<0,05
Ectoderm embrionar	144	144 (100%)	133	133 (100%)	—
Endoderm extraembrionar	144	136 (94%)	133	116 (87%)	+ p<0,05
Proamnios	144	90 (63%)	133	47 (35%)	+ p<0,001
Con ectoplacentar	144	79 (55%)	133	57 (43%)	+ p<0,05
Celule gigante primare	144	98 (68%)	133	99 (77%)	—
Celule gigante secundare	144	12 (8%)	133	8 (6%)	—

Pentru determinarea ratei dezvoltării şi a situaţiei formelor de dezvoltare patologică s-a folosit o metodă biometrică comparîndu-se numărul diferitelor stadii de dezvoltare resp. a formelor patologice în seriile martor şi tratate (vezi tabelul 16).

Într-o serie de experienţe speciale s-a determinat prin gazcromatografie resp. cu ajutorul testului SIGMA conţinutul în alcool al lichidului oviductal şi uterin, preimplantaţional la animale negravide şi gravide după administrare cronică şi intravenoasă de etanol. Controlul citogenetic s-a realizat cu metoda Tarkowski (1966), uşor modificată.

Pentru stadii postimplantaţionale precoce: uterele gravide s-au examinat microscopic în ziua 6 resp. 9 (şoareci) şi 10 (şobolani) a gestaţiei. Rata dezvoltării embrionilor s-a determinat cu ajutorul metodei

Tabelul 18

Componentele blastopatiei alcoolice experimentale rezultate din diferitele modele experimentale (tabel sinoptic)

Tratament	Animale	Scădere număr embrion/ animal	Rata dezvoltării		Migrare		Număr crescut de forme patologice	Diferenţă faţă semnif. de :
			Retardare	Avans	Retardare	Avans		
Etanol cronic	şobolan	+ (tendinţă)	+				+	
	şoarece						+	
Etanol i.v. (z. 4 resp. 3)	şobolan							
	şoarece							
Etanol cronic + Etanol i.v.	şobolan		+ *		+ (tendinţă)		+	*>etanol cronic sau i.v. singur
	şoarece			+		+	+ (tendinţă)	
Etanol cronic ♂+♀	şoarece		+ *		+		+ *	*>etanol cronic ♀
Etanol cronic ♂	şoarece		+ *				+ *	*>etanol cronic ♀
Acetaldehidă i.v.	şobolan		+ *				+	
Antalcol + etanol i.v.	şobolan		+ *		+		+ *	*>acetaldehidă
Tuică cronic	şobolan	+ **					+ **	*<etanol cronic **>idem
Tuică i.v.	şobolan						+ *	*<ţuică, coniac cronic
Coniac cronic	şobolan	+					+ **	*<etanol cronic **>idem
Coniac i.v.	şobolan		+ *				+ * + **	*<ţuică, coniac cronic **>etanol i.v.
Bere cronic	şobolan	+ *					+ * + **	*>etanol cronic **>ţuică, coniac cronic
Bere i.p.	şobolan							
Vin cronic	şobolan	+ *					+ *	*>etanol cronic
Vin i.p.	şobolan							

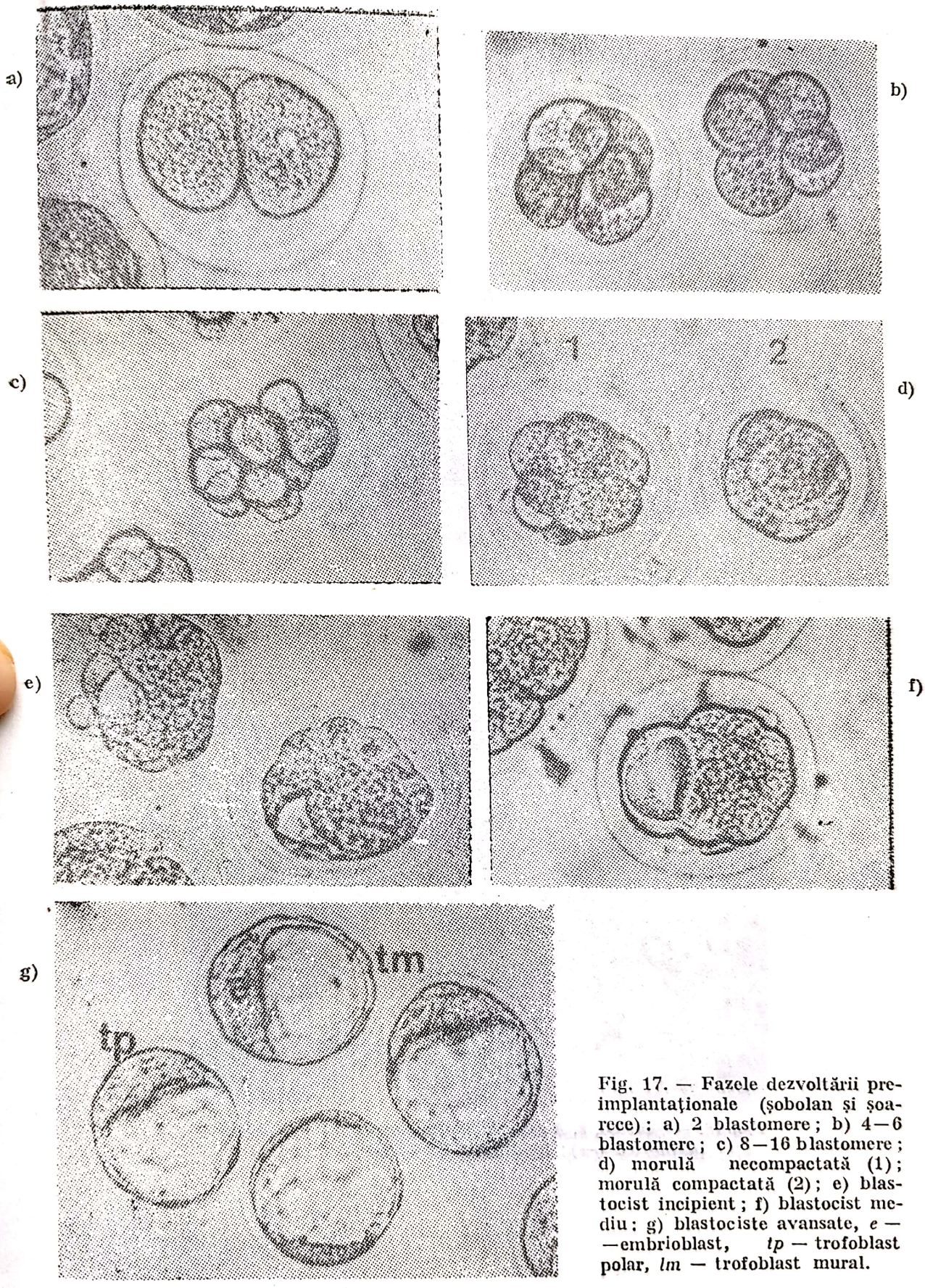
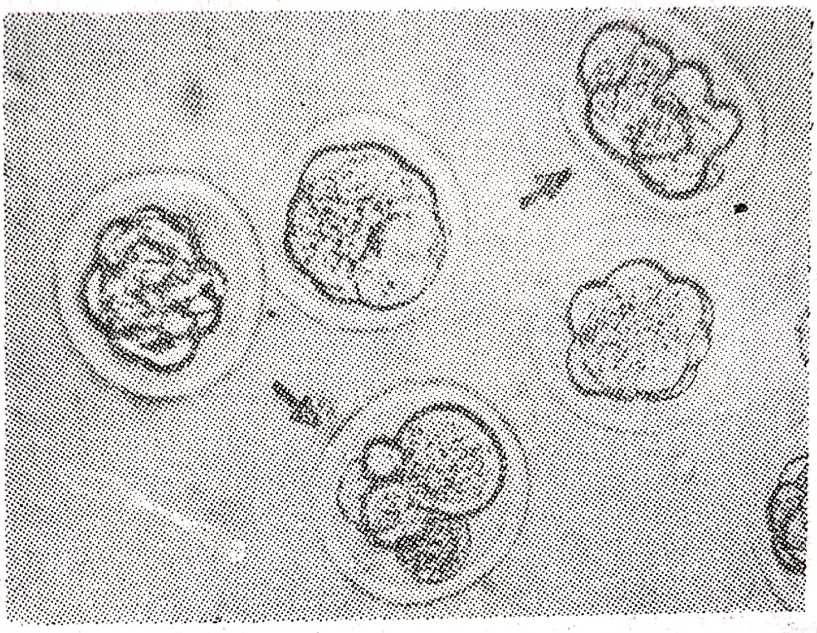


Fig. 17. — Fazele dezvoltării preimplantaţionale (şobolan şi şoarece): a) 2 blastomere; b) 4—6 blastomere; c) 8—16 blastomere; d) morulă necompactată (1); morulă compactată (2); e) blastocist incipient; f) blastocist mediu; g) blastociste avansate, *e* — —embrioblast, *tp* — trofoblast polar, *lm* — trofoblast mural.

Scanned with OKEN Scanner



a)

b)

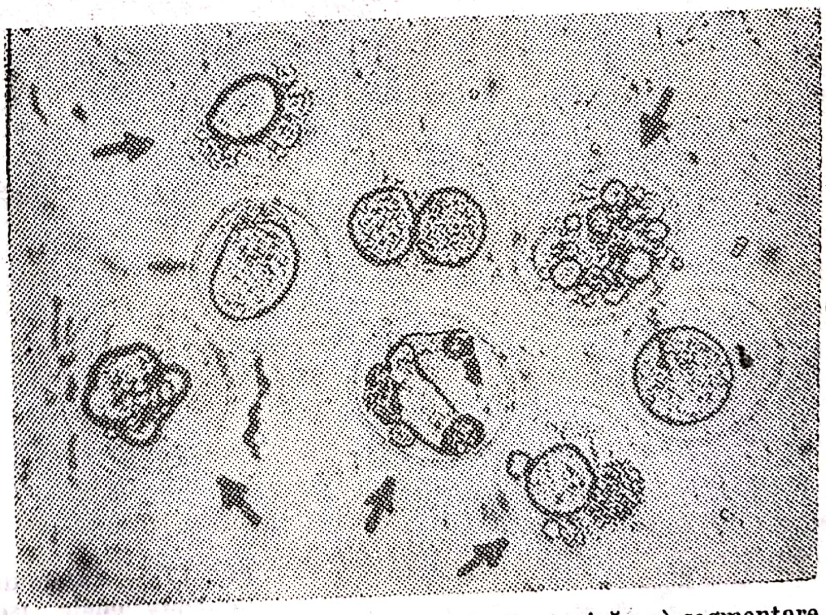


Fig. 18. — Șoarece, z. 4 gest. Alcoolizare cronică: a) segmentare patologică (→); b) diferite forme patologice (→).

Scanned with OKEN Scanner

a)

b)

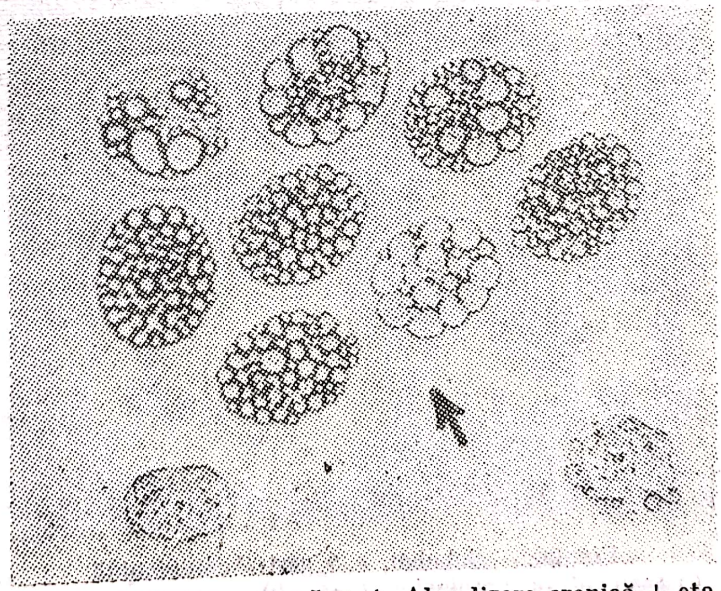


Fig. 19. — Șobolan, z. 5 gest. Alcoolizare cronică + etanol i.v.: a) segmentare patologică (→); b) fragmentare (→)

Scanned with OKEN Scanner

a)

b)

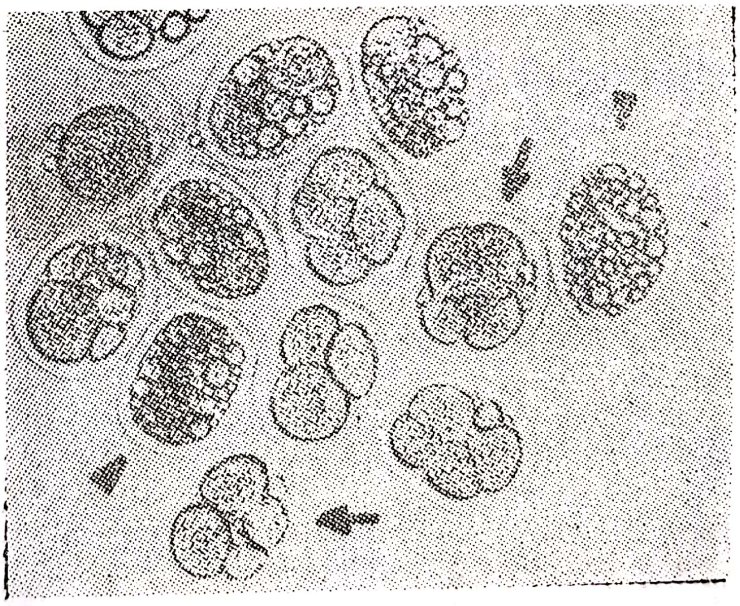
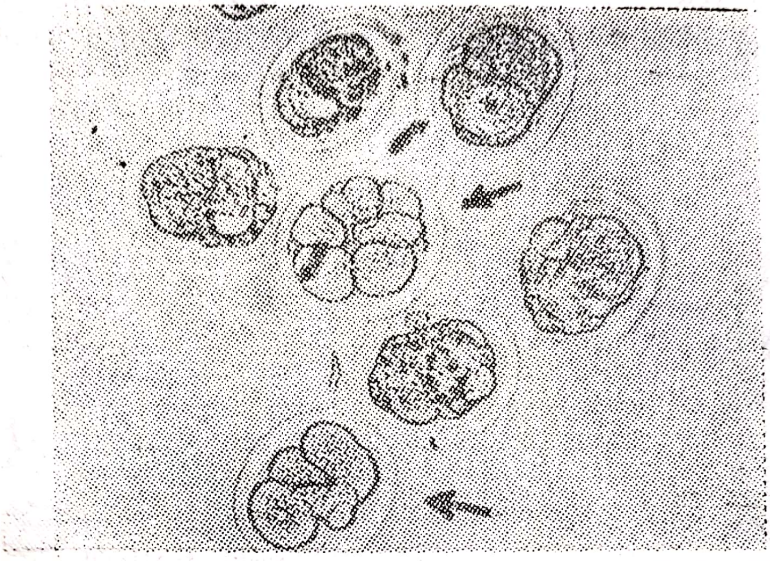


Fig. 20. — Șobolan, z. 5 gest. Acetaldehidă
a) segmentare patologică (→); b) segmentare patologică (→) și fragmentare (▶).

Scanned with OKEN Scanner



a)

b)

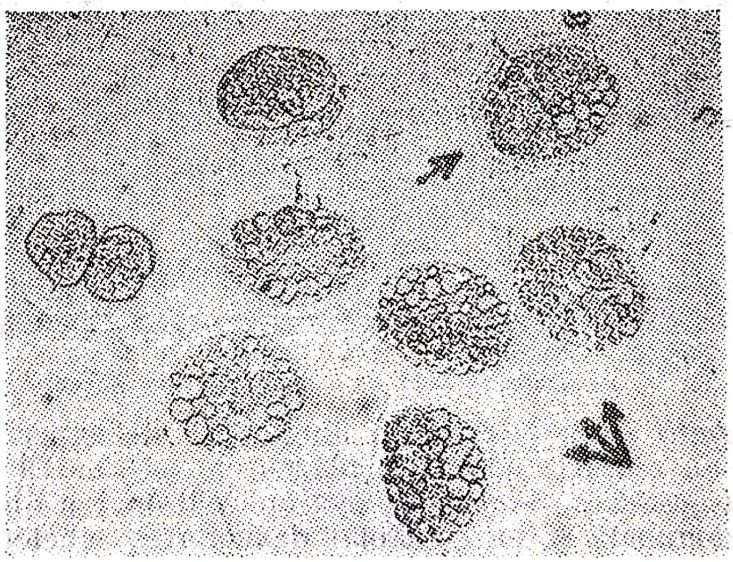
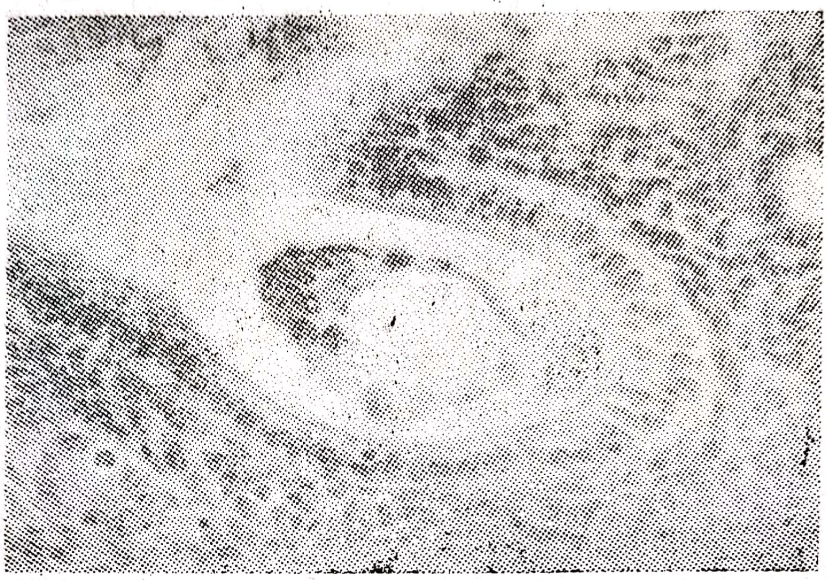


Fig. 21. — Șobolan, z. 5 gest. Antalcol (disulfiram) + + etanol i.v.: a) segmentare patologică (→); b) fragmentare (→).

Scanned with OKEN Scanner

biometrice elaborate anterior (Sandor şi Amels, 1971), determinîndu-se comparativ la grupul martor şi la grupul tratat prezenţa resp. absenţa procentuală a unor indici morfogenetici caracteristici pentru ziua studiată (vezi tabelul 17). În unele serii de experienţe s-a aplicat testul Psychoyos (1960), cu albastru Evans indicator al zonelor de implantare.

a)



b)

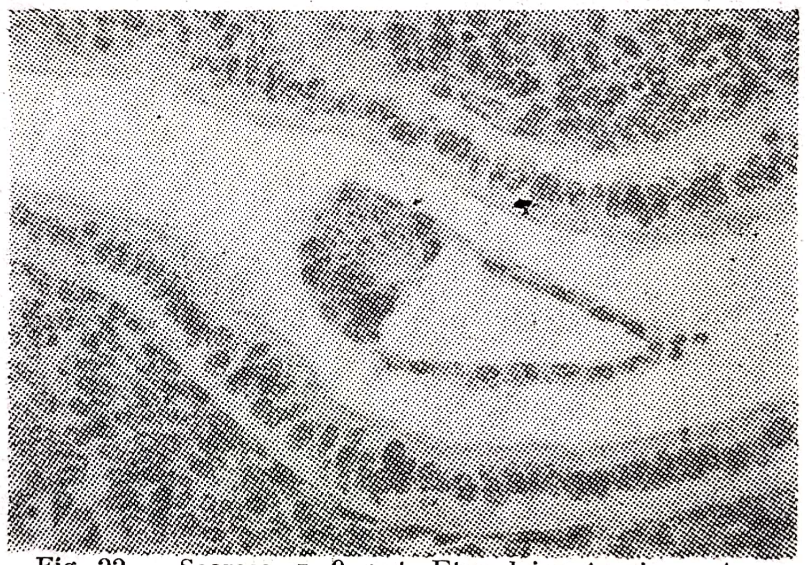


Fig. 22. — Şoarece, z. 9 gest. Etanol i.v. în ziua a 4-a : a) blastocist liber în lumenul uterin ; b) *idem*.

Pentru stadii fetale tardive: în unele serii de experienţe feţii s-au examinat şi s-au cîntărit odată cu placentele în ziua 19 (şoareci) resp. 20 (şobolani) a gestaţiei. S-au făcut secţiuni Wilson, s-a disecat cavitatea toracică şi abdominală şi s-a controlat dezvoltarea scheletului (coloraţia cu alizarină).

3. Principalele efecte (preimplantaţionale, la implantare, postimplantaţionale precoce, fetale tardive, citogenetice)

Principalele rezultate obţinute au fost următoarele :

Efecte preimplantaţionale. Tabelul 18 permite o vedere sinoptică asupra efectului diferitelor tratamente. Subliniem două particularităţi :

Scanned with OKEN Scanner

1) modificările cel mai frecvent găsite au fost numărul mărit de forme patologice de dezvoltare (fragmentare şi segmentare anormală) şi retardarea dezvoltării; 2) cea mai largă gamă de efecte s-a obţinut prin administrarea i.v. de etanol după alcoolizare cronică, după tratamentul combinat cu Antalcol şi etanol i.v. şi după alcoolizarea cronică biparentală (vezi fig. 17 — 21).

Perturbarea implantării. Într-o serie de experienţe cu administrare de etanol i.v. la şoareci în ziua 2,3 resp. 4 a gestaţiei, s-a găsit în ziua 9 un număr însemnat de utere aparent „goale". Examenul microscopic şi spălarea unor utere a clarificat situaţia (vezi tabelul 19).

Tabelul 19

Utere „goale", respectiv utere „goale" cu blastociste libere la şoarece femele

	Martori	Etanol i.v.		
		z. 2	z. 3	z. 4
Nr. animale/ utere „goale"	15/6	13/8	14/7	13/10
Utere „goale" cu blastociste libere	0	1	2	6

După cum reiese din tabelul 19, un număr crescînd de utere în funcţie de ziua tratamentului conţinea blastociste libere, neimplantate (vezi fig. 22 a, b). Această observaţie neaşteptată a impus o investigaţie sistematică. După administrarea de etanol i.v. în ziua 4, s-au examinat microscopic în ziua 6 uterele cu testul Psychoyos pozitiv, iar cele cu testul negativ au fost spălate cu metoda uzuală.

Tabelul 20

Retardarea implantării după injecţie i.v. de etanol în ziua 4 a gestaţiei (şoareci)

Lot	Nr. embr.	Blastociste libere	Blastociste ataşate	Total blastociste neimplantate
Etanol i.v.	212	24	27	51
Apă dist. i.v.	93	1	2	3
Martori netrataţi	200	0	2	2

Tabelul 20 sintetizează rezultatele. După cum reiese din tabel, sub acţiunea intoxicaţiei alcoolice acute în ziua 4 a gestaţiei apare în cca. 25% din cazuri o întîrziere a implantării. Blastocistele neimplantate plutesc liber în lumenul uterin sau — în unele cazuri — se află într-un stadiu foarte precoce al procesului de implantare, care este evident retardat

Scanned with OKEN Scanner

faţă de stadiul normal din ziua 6. (fig. 23, 24 a, b). Transferul încrucişat a evidenţiat de asemenea un număr scăzut de implantări atît a embrionilor în prealabil alcoolizaţi cît şi în cazul primitorilor trataţi cu etanol.

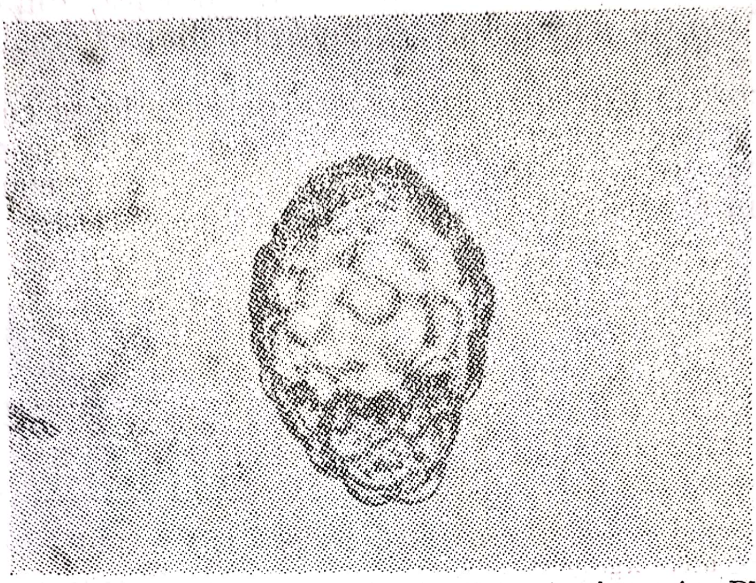
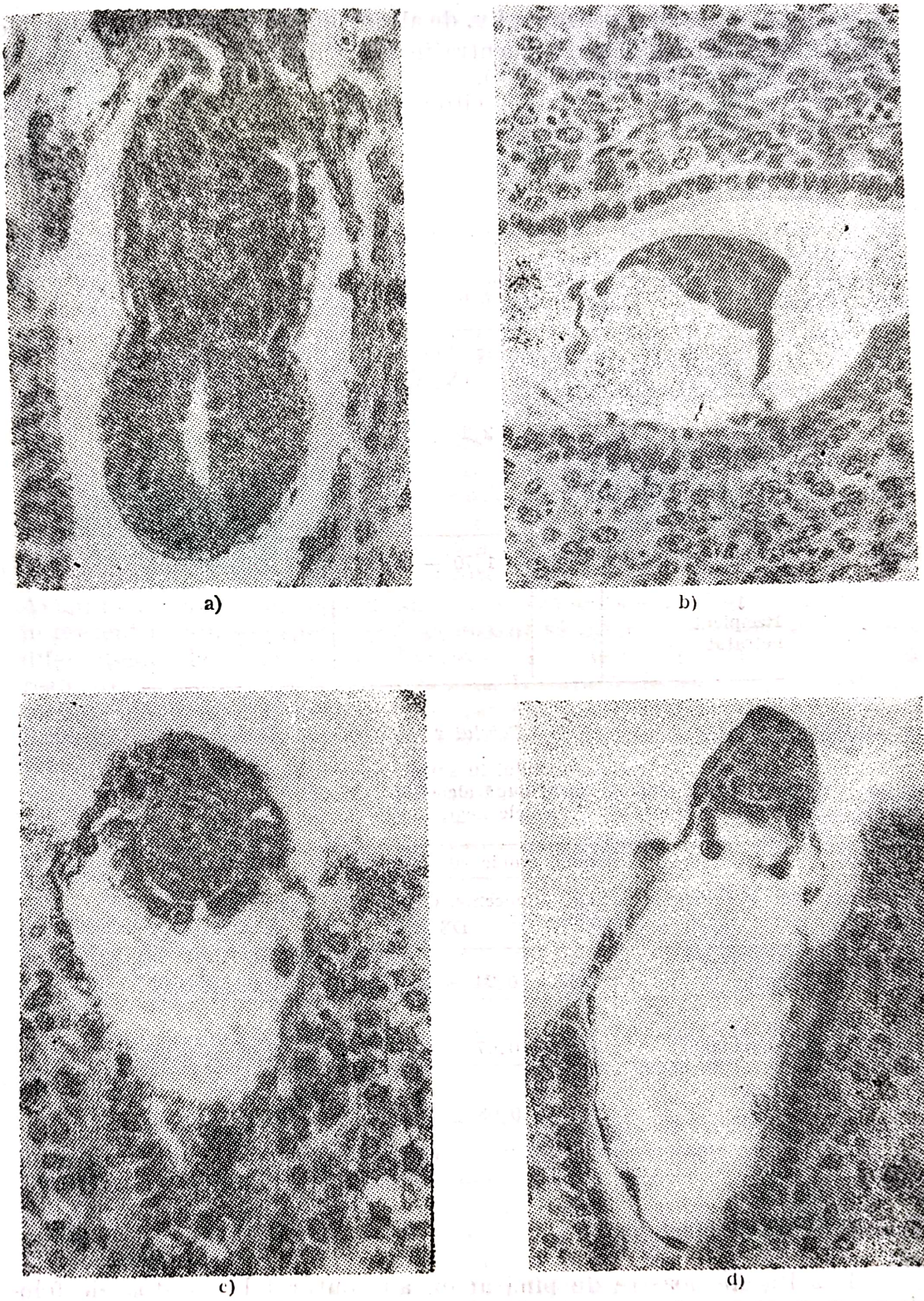


Fig. 23. — Şoarece, z. 6 gest. Etanol i.v. în ziua a 4-a. Blastocist liber spălat din uter.

Efecte postimplantaţionale precoce. Aceste efecte s-au controlat la şoareci în zilele 6 şi 9 ale gestaţiei după administrare de etanol în zilele 2, 3 sau 4, resp. la şobolan în ziua 10 după administrare i.v. de etanol în zilele 3, 4 sau 5. Evaluarea biometrică a embrionilor de şobolani în ziua 10 a gestaţiei a arătat o întîrziere semnificativă a indicilor de dezvoltare foarte precoce pe cînd indicii mai tardivi au arătat (îndeosebi la 3 animale) un anumit avans. La embrionii de şoarece de 6 zile acest avans apare la lotul alcoolizat în privinţa unor indici precoce importanţi (vezi tabelul 17). Embrionii de şoarece de 9 zile au arătat doar 2 modificări semnificative : întîrzierea transformării cavităţii proamniotice (la lotul tratat în ziua 3) şi întîrzierea mugurelui alantoidian (la lotul tratat în ziua 3 resp. 4). Pe lîngă acestea, mai mulţi indici arătau o tendinţă de întîrziere a dezvoltării. Atît în ziua 6 cît şi în ziua 9 s-a observat o rată crescută a rezorbţiilor şi o tendinţă de înmulţire a formelor patologice de dezvoltare după tratamentul în ziua 2 resp. 3 (18% resp. 11% faţă de 0% la martori). Atît la şoareci cît şi la şobolani numărul embrionilor/animal mamă arăta o tendinţă de scădere, mai importantă la embrionii de 9 zile după tratamentul în ziua 3 ($\overline{X}$ 5,14 + 2,41 faţă de $\overline{X}$ 8,22 + 3,15 la martori).

Efectele fetale tardive. În ziua 19, la şoarecii trataţi intravenos în ziua 4, sau în ziua 2 şi 4 a gestaţiei controlul ponderal al feţilor şi placentelor a relevat în ambele cazuri o scădere semnificativă a greutăţii medii. Rezultate asemănătoare s-au obţinut în experienţele cu transfer încrucişat. Din embrioni ai donorilor în prealabil cronic alcoolizaţi, s-au dezvoltat feţi cu greutate medie scăzută (vezi tabelul 21).

Conţinutul în etanol al lichidului oviductal şi uterin. După alcoolizare cronică timp de 40 — 50 resp. 90 — 100 zile s-au găsit la femele de şobolani negravide următoarele concentraţii de alcool (determinate cu gazcromatografie), (tabelul 22).



a) b) c) d)

Fig. 24. — Șoarece, z. 6 gest. Etanol i.v. în ziua a 4-a. a) embrion normal; b), c), d) embrioni în curs de implantare mult întîrziați.

Scanned with OKEN Scanner

La 30' după administrarea i.v. de alcool la femele de şobolani gravide s-a găsit în lichidul uterin o concentraţie medie de etanol de $\bar{X}$ 27,5 mg/100 ml (cu testul enzimatic SIGMA).

Date citogenetice. Controlul citogenetic al metafazelor la embrioni de şoarece de 4 zile după alcoolizare cronică, tratament i.v. (în ziua 3) şi tratament i.v. după alcoolizare cronică, nu a evidenţiat modificări cromozomiale semnificative.

Tabelul 21

Greutatea fetală şi placentară după transferul încrucişat de embrioni între şoareci şi femele alcoolizate acut şi netratate

Varianta de transfer	Nr. feţi	Greutate fetală ($\bar{X}$±DS)	Greutate placentară ($\bar{X}$ ± DS)
Donor netratat ↓ Recipient netratat	43	2,28 ± 0,74	0,43 ± 0,03
Donor alcoolizat ↓ Recipient netratat	26	1,70 ± 0,28	0,47 ± 0,06

Tabelul 22

Concentraţia etanolului în sîngele matern, în lichidul oviductal şi uterin după alcoolizare cronică (şobolani, femele negravide)

Probe	Etanol cronic 40—50 z.		Etanol cronic 90—100 z.	
	Nr. animal	Concentr. etanol $\bar{X}$ ± DS (‰)	Nr. animal	Concentr. etanol $\bar{X}$ ± DS(‰)
Sînge	15	0,24 ± 0,12	20	0,23 ± 0,11
Lichid oviductal	7	0,07 ± 0,02	18	0,05 ± 0,01
Lichid uterin	10	0,08 ± 0,03	17	0,08 ± 0,04

4. Analiza efectelor

Rezultatele noastre de pînă acum au conturat la rozătoarele folosite existenţa unei blastopatii alcoolice complexe. Este de menţionat că modelele noastre experimentale au fost elaborate cu doze medii de etanol

(vezi datele determinării nivelului sangvin). Modificările patologice induse de etanol și de acetaldehidă precum și de unele băuturi alcoolice se referă la migrarea embrionilor din oviduct în uter, la rata dezvoltării la numărul mediu de embrioni/animal mamă (în cazul administrării cronice de etanol, țuică, coniac, bere, vin) și la morfologia embrionilor. Să adăugăm că tabloul conturat este departe de a fi complet, reprezentînd o primă vedere asupra problemei. Așa de pildă urmează să se clarifice efectele diferențiate ale alcoolizării în diferite faze preimplantaționale. În acest sens există unele fapte și printre rezultatele noastre. Așa de pildă injecția i.v. de etanol în ziua 4 a avut cel mai pronunțat efect perturbant asupra implantării și asupra creșterii fetale ; injecția de etanol în ziua 3 a influențat cel mai puternic dezvoltarea postimplantațională precoce. Menționăm că Pennington și colab. (1984) au observat la șobolani după injecție i.v. de etanol la 8 ore după împerechere inhibiția mitozelor și (la un nivel sangvin de etanol de peste 150 mg/100 ml) apariția de forme patologice de dezvoltare.

În experiențele noastre, cel mai intens efect l-a avut intoxicația acută de etanol i.v. pe baza alcoolizării cronice, injecția de etanol combinată cu Antalcol și alcoolizarea cronică biparentală. Pe de altă parte, dintre modelele experimentale realizate pînă în prezent administrarea i.v. de etanol la șoarece, și administrarea i.p. de bere și vin la șobolan nu a indus nici o modificare în aspectele folosite drept criterii preimplantaționale. Avînd în vedere că nu toate modelele experimentale au fost realizate pînă în prezent pe ambele specii, ar fi prematur să tragem concluzii în privința diferențelor de reactivitate determinate genetic. Totuși, experiențele realizate pe ambele specii (vezi tabelul 18) arată fie un efect similar (nr. mediu/animal mamă, deci de fapt gametopatie) fie efecte diferite (rata dezvoltării, migrarea, parțial și numărul formelor patologice de dezvoltare).

Efectele observate au apărut în majoritatea cazurilor doar la o parte a animalelor. Cauza acestui așa numit „efect de litter" care apare frecvent în experiențele teratologice este încă neclară și necesită noi investigații.

Datele noastre atestă de asemenea că diferitele procese din perioada preimplantațională pot fi influențate în mod diferențiat. Așa de pildă rata dezvoltării a fost influențată aproape numai de alcoolizarea cronică, pe cînd formele patologice de dezvoltare apar după diferite intervenții experimentale.

Este necesar să discutăm aci cîteva studii recente privind acțiunea foarte precoce, preimplantațională a etanolului, mai ales că, concluziile lor nu sînt în concordanță cu ale noastre.

Wiebold și Becker (1987) au investigat problema, atît în vivo cît și *in vitro*. 1) Femele gravide de șoareci hibrizi (♀ B D2F_1 × Swiss Webster ♂) au consumat 25% etanol în locul apei de băut în primele 3 zile ale gestației, efectul controlîndu-se imediat după naștere. 2) Embrioni cu două blastomere (din aceeași linie de șoareci) s-au cultivat pînă la ieșirea blastocistelor din zonă cu adaos la mediu de 0,1 sau 1% etanol. 3) Embrioni cultivați timp de 1,5 zile au fost transferați în uterul unor femele Swiss-Webster pseudo-gestante. In experimentul *in vivo*, controlul efectuat în termen de 12 ore după naștere nu a arătat nici un efect nociv

prenatal (greutate la naştere, numărul puilor/animal mamă, eventuale malformaţii structurale). In vitro, doar concentraţia de 1% etanol în mediu a dus la inhibiţia dezvoltării preimplantaţionale (de menţionat că, în timpul celor 5 zile de cultură, concentraţia de etanol a scăzut de la 1% la 0,470 + 0,016%!). În experimentul cu transfer al embrionilor iniţial cultivaţi (concentraţie de 1% etanol în mediul de cultură) a dus la scăderea semnificativă a ratei implantării şi a numărului de feţi vii (la 18 zile de gestaţie), feţii vii fiind în majoritatea lor normali. Pe baza acestor rezultate, autorii trag concluzia că, alcoolizarea moderată în timpul perioadei preimplantaţionale nu are efect nociv asupra dezvoltării ulterioare, embrionii din această perioadă a dezvoltării fiind mai puţin susceptibili la etanol decît cei din etapele mai tardive. Chun-Fat Lau (1988) a studiat dezvoltarea embrionilor preimplantaţionali de şoareci (NMRI, Kisslegg) în diferite stadii de dezvoltare, în cultură, mediul conţinînd 0,03 — 1% etanol resp. 10 — 300 μM de acetaldehidă. Controlul eventualelor efecte s-a făcut prin determinarea numărului de celule constituente, a stadiului de dezvoltare atins şi a unor aberaţii cromozomiale sau schimburi de cromatide surori. Din rezultatele obţinute autorul ajunge la următoarele concluzii : etanolul — dat fiind că, a indus modificări doar în concentraţii mari (mult superioare celor cunoscute *in vivo*) — nu poate fi considerat un important agent embriotoxic în perioada preimplantaţională, fiind mai bine tolerat decît în perioade mai tardive ale dezvoltării ; etanolul (direct sau prin acetaldehidă, care apare sub acţiunea ADH, prezent în morule şi blastociste) are în perioada studiată, un efect genotoxic, judecînd după creşterea numărului de aberaţii cromozomiale şi schimburi de cromatide surori. Spielmann şi colab. (1987) au administrat la femele de şoareci gravide (NMRI Ivanovas, Kisslegg/Allgäu) etanol prin gavaj fracţionat în ziua 2 resp. în zilele 1, 2 şi 3 ale gestaţiei. Controlul efectelor s-a făcut la 24 ore după tratament şi la 17 zile de gestaţie. Singura modificare patologică observată a fost scăderea semnificativă a greutăţii fetale şi apariţia unor animale fără implantări (corpii galbeni fiind prezenţi), după administrarea dozei maxime (8,4 mg/kg corp faţă de DLM_{50} — doza letală maternă$_{50}$ — de 10 mg/kg corp). Concluzia autorilor : etanolul nu reprezintă risc uman dacă acţionează în perioada preimplantaţională.

În mod evident concluziile celor trei lucrări par a infirma constatările ce se desprind din lucrările noastre citate mai sus. Ne permitem unele observaţii la aceste concluzii :

1. De la început trebuie precizat că în experienţele noastre (vezi tabelul 18) tocmai administrarea acută i.v. de etanol la şoareci, în perioada preimplantaţională (ziua 4 sau 3 şi 4) nu a indus efecte nocive imediate, ducînd doar la întîrzierea implantării într-o parte a embrionilor. Datele noastre ulterioare (Checiu şi Şandor, 1986) atestă că la termen, efectul alcoolizării acute în ziua 3 şi 4 a gestaţiei se rezumă la scăderea greutăţii fetale şi placentare medii ceea ce s-ar putea datora tocmai implantării întîrziate. De remarcat că nivelul sangvin al etanolului după administrare i.v. (extrapolarea datelor de la şobolan) a fost probabil mai înalt decît cel obţinut prin administrare perorală repetată de către Wiebold şi Becker (între 1 — 2%).

2. Afirmația după care perioada preimplantațională la șoareci ar fi mai puțin sensibilă la alcoolizare decît etape mai tardive ale dezvoltării este greu documentabilă. După cum reiese din datele existente (vezi tabelul 10) administrarea perorală, de etanol diluat (în general 10 — 20%), pe etape limitate postimplantaționale (cu diferite efecte nocive) s-a efectuat cel puțin timp de 5 zile consecutiv. Trebuie adăugat că experiențele au fost făcute pe linii diferite de șoareci ceea ce implică posibilitatea unor diferențe de susceptibilitate (Wiebold și Becker au lucrat cu șoareci hibrizi!).

*

3. După părerea noastră, scăderea semnificativă a greutății fetale după alcoolizare în zilele 1, 2 și 3 a gestației (8,4 mg/kg/zi fracționat în 4 doze egale — Spielmann și colab.) trebuie apreciată ca o acțiune nocivă, făcînd parte din tabloul complex al blastopatiei alcoolice.

4. În ceea ce privește rezultatele *in vitro*, ele nu pot fi fără rezerve omologate cu cele *in vivo*. Aceasta se referă și la concentrația de etanol care s-a dovedit a fi nocivă in vitro dar este apreciată de autori drept excesivă față de concentrația posibilă în ambianța in vivo a embrionilor.

5. Blastopatia alcoolică experimentală, descoperită și analizată de noi pe două specii de mamifere este o entitate nosologică prenatală cu multiple aspecte, în cadrul căreia efectele patologice apar în mod variabil, în funcție de specie, dozaj, substanța concretă administrată. Lipsa unor efecte într-un fel de model experimental (modelele folosite in vivo în cele două lucrări citate fiind foarte apropiate) nu poate infirma efectele observate într-o serie de alte modele (care dealtfel nu epuizează încă toate posibilitățile).

6. Extrapolarea categorică privind lipsa unui risc aditiv uman prin afectare preimplantațională este greu de acceptat, dat fiind că, se bazează pe datele unui singur model experimental (pe o singură specie și linie).

În privința patogenezei efectelor preimplantaționale ar fi de menționat următoarele :

Prezența etanolului în ambianța imediată a embrionilor în migrare și dezvoltare pledează pentru posibilitatea unei acțiuni directe toxice. Aceasta nu înseamnă că putem exclude, pe baza rezultatelor de pînă acum, existența unei influențe indirecte, asociate, prin intermediul animalului mamă resp. al trecutului genital (de ex. modificări ale lichidului oviductal sau uterin, ale activității secretorii a mucoasei etc.). Unul din efecte, întîrzierea sau accelerarea migrării din oviduct în uter poate fi cauzat înainte de toate de modificările motilității tractului genital. În acest sens investigații electro-fiziologice ar putea fi utile. Un alt mecanism posibil perturbat ar putea fi activitatea propulsoare a ciliilor ale epiteliului oviductal. De altfel, întîrzierea sau avansul migrării poate perturba în mod indirect, prin desincronizarea ambianței directe și a stadiilor succesive de dezvoltare, rata dezvoltării și procesele de diferențiere.

Este cunoscut că de la primele constatări ale lui Véghelyi și colab. (1978) acetaldehida este considerată drept factor esențial, unic sau asociat în patogeneza embrio- și fetopatiei alcoolice. Fără a insista asupra rezultatelor aferente, departe de a fi univoce (pentru detalii vezi capitolul „Posibilități patogenetice") menționăm că rezultatele noastre pledează pentru un efect aditiv al acetaldehidei în perioada preimplantațională.

Scanned with OKEN Scanner

Posibilul efect al substanţelor nealcoolice aditive din diferitele băuturi a apărut (cu excepţia intoxicaţiei acute cu coniac i.v.) doar la administrarea cronică de ţuică, coniac, bere şi vin. În sfîrşit trebuie subliniat că experienţele care au reprodus intoxicaţia alcoolică a unei băutoare cronice atestă atît la şoarece cît şi la şobolan un efect aditiv pronunţat.

În ceea ce priveşte mecanismul intim al diferitelor efecte, lipsesc deocamdată faptele. Trebuie deci să ne limităm la consideraţii ipotetice. Atît rata dezvoltării cît şi segmentarea sînt legate de diviziunea celulară. Acţiunea etanolului sau/şi a acetaldehidei, resp. a unor modificări secundare ca hipoxia etc. ar putea să se exercite pe de o parte pe substratul molecular al diviziunii (sinteză ADN şi altele), sau pe funcţiunea elementelor structurale participante la mitoză (microfilamente, microtubuli etc.). În cazul fragmentării embrionilor, este vorba de un efect citotoxic distrugător care transformă embrionul într-o grămadă de fragmente şi detritus. Ar fi prematur să încercăm a explica întîrzierea diferenţierii (diferenţierea primară, compactarea, cavitaţia etc.) deoarece în acest domeniu, nici mecanismele normale nu sînt îndeajuns clarificate.

Întîrzierea implantării ca urmare a administrării i.v. de etanol în perioada preimplantaţională poate să se bazeze, teoretic, pe mecanisme centrale sau/şi locale. Este cunoscut că etanolul poate influenţa axa hipotalamo-hipofizo-gonadică. Pe de altă parte, implantarea se prezintă ca o succesiune strict determinată a unor procese morfo-funcţionale neurohormonal condiţionate, deci uşor perturbabilă. O întîrziere a procesului de implantare ar putea fi cauzată de un defect al reglării centrale sau/şi de modificări ale proceselor locale (proliferarea celulară, schimbarea circulaţiei sangvine, schimb de „semnale" utero-embrionare etc.) resp. ale substratului lor molecular. În acest sens este interesantă constatarea că prostaglandinele, care după cercetări recente (Pennington şi colab., 1985) ar juca un rol în dezvoltarea embrio- şi fetopatiei alcoolice, participă şi la procesul de implantare (Sananes ii colab., 1976). De asemenea trebuie ţinut cont şi de leziunea toxică directă a embrionilor, ale căror funcţii de sinteză, semnale chimice şi modificări structurale au un rol însemnat în angrenajul complex al implantării. Experienţele noastre de transfer încrucişat au arătat de altfel că, după alcoolizare cronică, scăderea ratei implantării este determinată atît de embrionii transferaţi cît şi de uterul receptor.

Efectele nocive induse în perioada preimplantaţională nu rămîn fără consecinţe în perioada postimplantaţională precoce. Tendinţa de înmulţire a embrionilor patologic modificaţi, scăderea numărului mediu de embrion/animal mamă şi întîrzierea parţială sau generală a dezvoltării pot fi corelate cu influenţele nocive preimplantaţionale. În cazul dezvoltării accelerate poate fi vorba de un fenomen de selecţie. Embrionii „în avans" ar fi cei mai rezistenţi, deci acei care au suportat mai bine acţiunile nocive precoce. De menţionat că, pe cînd în ziua 6, avansul apare aproape generalizat, ceva mai tîrziu o parte a embrionilor arată întîrzierea dezvoltării, deci o posibilă apariţie treptată a efectelor mai tardive.

Faptul că embrionii de şobolan transferaţi după alcoolizarea cronică a donorului se dezvoltă subnormal pînă la stadii fetale tardive, atestă că embrionii vătămaţi în uterul donorului nu se mai pot reface, cu toată

ambianța schimbată, normală. Pe de altă parte, la feții care s-au dezvoltat pînă în ziua 20 în animalele cronic alcoolizate, s-au găsit o tendință de întîrziere a creșterii, creșterea ratei rezorbțiilor și o anomalie scheletică (lipsa vertebrelor sacrale).

Întîrzierea creșterii exprimată prin scăderea greutății medii fetale și placentare după tratarea i.v. cu etanol în zilele 3 și 4 oferă primele fapte care atestă posibilitatea anumitor consecințe fetale tardive a leziunilor preimplantaționale și în cazul embrio- și fetopatiei alcoolice. Referitor la greutatea scăzută a placentelor întîrzierea mugurelui alantoidian, component integrant al dezvoltării placentei corionalantoidiene, ar putea fi considerată punctul de plecare. La rîndul ei placenta retardată ar putea contribui, perturbînd troficitatea fătului, la întîrzierea creșterii fetale. Trebuie de asemenea luat în considerare că, embrionii care se implantă mai tîrziu, au la dispoziție un interval de timp mai scurt pînă la stadiul fetal tardiv ceea ce ar explica avansul lor mai redus în creștere (și astfel, valoarea mai scăzută a greutății fetale medii).

Rezumînd principalele noastre rezultate subliniem următoarele:

Datele obținute atestă existența — la rozătoarele de laborator — a unei „blastopatii experimentale", parte integrantă a embrio- și fetopatiei alcoolice experimentale. În experiențele noastre, blastopatia a fost indusă chiar cu doze medii de etanol. *Luînd în considerare asemănările dintre dezvoltarea preimplantațională la rozătoarele de laborator și la om, observațiile noastre reprezintă un semnal de risc pentru perioada foarte precoce a graviditații la om.* Blastopatia alcoolică experimentală cuprinde modificări patologice preimplantaționale (scăderea numărului mediu de embrioni/animal mamă, retardarea dezvoltării, retardarea migrării oviducto-uterine și creșterea numărului de forme patologice de dezvoltare), perturbarea implantării și a dezvoltării precoce postimplantaționale și modificări fetale tardive.

Printre altele, trebuie luată în considerare posibilitatea efectului direct asupra embrionilor preimplantaționali al etanolului prezent în lichidul oviductal și uterin după alcoolizare cronică și acută. Creșterea nivelului acetaldehidei în sîngele matern poate fi unul din factorii etiopatogenetici implicați în inducerea blastopatiei alcoolice experimentale. A apărut un efect de potențare posibil al unor ingrediente nealcoolice, aditive în cazul consumului cronic a băuturilor investigate și al intoxicației acute preimplantaționale cu coniac. Efectele patologice preimplantaționale ale intoxicației alcoolice acute preimplantaționale pe fond de alcoolizare cronică sînt mai pronunțate decît cele induse de intoxicație acută preimplantațională și alcoolizare cronică separat. Alcoolizarea cronică biparentală induce la șoareci efecte mai pronunțate decît alcoolizarea maternă singură (retardarea dezvoltării preimplantaționale și a migrării oviducto-uterine ca efecte adiționale și forme patologice mai frecvente). Alcoolizarea paternă singură induce — în comparație cu cea maternă singură — retardarea dezvoltării ca efect adițional și forme patologice mai frecvente. Alcoolizarea acută, intoxicația alcoolică acută preimplantațională și acțiunea lor combinată nu induce la șoareci albi (linia RAP) modificări cromozomiale preimplantaționale semnificative.

V. MODIFICĂRI ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL INDUSE EXPERIMENTAL

1. Introducere

Încercarea de-a explica modificările neuropsihice şi de comportament a generat o serie de cercetări experimentale pe animale, folosindu-se diverse modele experimentale şi urmărindu-se diferiţi parametri ai dezvoltării pre- şi postnatale a S.N.C.

În cadrul studiului experimental pe embrioni şi feţi de găină, pe baza căruia s-a emis primul avertisment privind riscul uman (Şandor şi Elias, 1966, 1968) s-au remarcat printre altele modificări morfologice importante ale tubului neural şi ale veziculelor cerebrale, iar microscopic necroze celulare şi în S.N.C.

În 1977 Chernoff lucrînd pe şoareci, observă că la feţii de 18 zile, născuţi de mame care 30 de zile înainte şi în tot cursul gestaţiei au primit regim lichid cu etanol (nivelul sangvin al alcoolului fiind de 73 — 398 mg%), apar pe lîngă alte modificări şi anomalii ale S.N.C. Incidenţa acestor anomalii (mai ales dilatări ale ventriculilor cerebrali şi absenţa corpului calos) creşte odată cu creşterea concentraţiei de etanol administrat.

După 1977, cercetările experimentale efectuate mai ales pe mamifere de laborator (şobolani şi şoareci) sînt numeroase şi au urmărit influenţa expunerii la acool a S.N.C. prin :

a) parametrii cantitativi : greutatea creierului, greutatea creierului raportată la greutatea corporală, numărul de celule nervoase, cantitatea de ADN, ARN din diferite zone ale creierului etc. ;

b) modificări morfologice calitative ale unor structuri din anumite zone ale creierului : configuraţia straturilor şi structurii hipocampului şi a girusului dentat, modificări ale stratului de axoni din hipocamp ce aparţin neuronilor din girusul dentat, modificări ale neuronilor din diferitele straturi ale cerebelului ; perturbarea stratigenezei, modificări ultrastructurale ale neuronilor şi modificări ale axonilor celulelor piramidale din cortexul parietal ;

c) modificări biochimice şi funcţionale ale S.N.C.

În continuare vom trece în revistă aceste cercetări ţinînd cont de anumite diferenţe dintre ontogeneza S.N.C. la mamiferele de laborator şi la om. Este vorba de faptul că, gradul de dezvoltare morfofuncţională la naştere a S.N.C. la animalele menţionate nu corespunde cu cel al nou-născutului uman, fiind întîrziat faţă de acesta. Astfel, modelul experimental care are ca scop decelarea efectelor unor acţiuni nocive corespunzînd celor din ultimul trimestru al sarcinii la om, trebuie să cuprindă şi o perioadă postnatală. Din acest motiv, în cele de mai jos vor fi incluse şi rezultatele obţinute cu asemenea modele (alcoolizare postnatală).

2. Modificări structurale cantitative

a) *Experienţe cronice*

Woodson şi Ritchey (1979) studiază la *şobolani* efectul alcoolizării materne asupra dezvoltării creierului în perioada fetală prin *alcoolizare cronică*. Mamele, au primit cu o săptămînă înainte şi în cursul gestaţiei pînă în ziua 18 hrană obişnuită şi alcool 15% în apa de băut. Un lot martor

a fost ținut la „alimentare-pereche". Determinările făcute la feți în ziua 18 au arătat greutatea creierului scăzută nesemnificativ, iar cantitatea de ADN, ARN/creier și numărul de celule, semnificativ scăzute la lotul alcoolizat ($p < 0,05$).

Borges și Lewis (1982) administrează la femele de *șobolan* din linia Wistar în tot cursul sarcinii și în primele 21 de zile postnatal, alcool 10% în apa de băut realizînd un nivel sangvin matern maxim de 118 mg/100 ml la mijlocul gestației și de 135 mg/100 ml în cursul lactației. La nou-născuți nivelul sangvin al alcoolului a fost de 44 mg/100 ml. Surprinde nivelul sangvin matern ridicat în comparație cu marea majoritate a modelelor experimentale cu alcoolizare cronică găsite în literatură. Cauza acestei diferențe ar putea fi precizia mai mare a metodei de determinare (senzor electrochimic) sau/și momentul determinării (sfîrșitul perioadei de întuneric). Dealtfel, determinările multiple în cursul aceleiași zile au evidențiat importanța acestui moment, variația valorilor fiind foarte însemnată. Autorii urmăresc printre altele efectul alcoolizării asupra greutății creierului, greutății cerebelului și ariei vermisului în secțiune transversală la 21 zile postnatal. Modificările semnificative s-au rezumat la scăderea greutății cerebelului și la micșorarea ariei vermisului. S-a mai observat la puii alcoolizați o extindere a stratului granular extern din cerebel sugerînd o retardare a maturării (acest strat fiind considerat drept principala zonă germinală postnatală a cerebelului).

Influența negativă a alcoolului mai ales asupra cerebelului este semnalată și de alți autori. Astfel, Anderson și Sides (1979) introduc nou-născuți de șobolan, începînd cu prima zi de viață postnatală, într-o cameră de plexiglas și timp de 2 ore le administrează aer saturat cu vapori de alcool. Tratamentul se execută de 2 ori pe zi la interval de 6 ore, timp de 1, 2, 6 și 8 zile. Prin acest model experimental care ocolește eventualele deficiențe nutriționale induse de alcool se realizează un nivel sanguin al etanolului de 183 — 260 mg% determinat cu testul enzimatic SIGMA. Principalele modificări observate la vîrsta de 30 zile sînt : mortalitate mare (81,5%) datorată în opinia autorilor, sensibilității deosebite a vaselor în prima zi de viață postnatală ; hemoragii, picnoze și necroze în cortexul puilor care au primit cel puțin 5 doze de alcool, mai ales cînd sacrificarea s-a făcut la 2 ore după ultimul tratament ; reducerea semnificativă a greutății creierului, a ariei cerebelului, a ariei straturilor molecular, granular intern și medular din cerebel, la puii alcoolizați timp de 6 sau 8 zile. Influența puternică a alcoolizării asupra celor 3 straturi din cerebel poate fi datorată faptului că în primele zile din viața postnatală procesele proliferative din aceste straturi sînt deosebit de intense.

Bauer-Moffett și Altman (1977 — citați de Abel, 1980), folosind același model experimental, expun puii de șobolan la vapori de alcool între 3 și 20 zile postnatal (nivelul sangvin al alcoolului : 268 mg%). Ei observă, de asemenea, o reducere marcată (cu 24 — 34%) a grosimii straturilor molecular, granular intern și medular din cerebel precum și a numărului de celule Purkinje. Aceste modificări sînt prezente și la 90 zile postnatal.

Volk (1977 — citat de Abel 1980, 1984), în cazul șobolanilor alcoolizați înainte și în cursul gestației, observă : la naștere, modificări ale celulelor Purkinje care la 50 zile postnatal dispar, iar la 12 zile postnatal constată o scădere cu 15% a numărului acestor celule. În cazul cînd alco-

Scanned with OKEN Scanner

olizarea s-a extins şi în perioada de lactaţie (Volk, 1984) modificările observate în ziua a 7-a postnatal sînt mai numeroase. Creşte mortalitatea neonatală, se observă retardarea în creştere în perioada postnatală, precum şi reducerea numărului de celule Purkinje, hemoragii perivasculare mai ales în stratul molecular şi granular intern al cerebelului, iar în cortexul parietal sînt prezente picnoze şi hemoragii perivasculare.

Merită menţionat în acest context că, după Idänpään-Heikkilä şi colab. (1971 — citaţi de Demers şi Kirouac, 1978), la maimuţe şi hamsteri s-a găsit în cerebel o concentraţie deosebit de ridicată a etanolului. Aceasta ar explica modificările găsite la acest nivel, care la rîndul lor ar putea sta la baza unor tulburări locomotorii din cadrul EFA.

Wainwright şi Gagnon (1985) urmăresc efectul *alcoolizării cronice* între zilele 5 — 19 a gestaţiei asupra ariei corpului calos şi a comisurii anterioare, la două linii de *şoareci*. Lotul alcoolizat a primit alcool 10% în loc de apă de băut, realizîndu-se un nivel sangvin al alcoolului (determinat prin metoda enzimatică SIGMA) de 6,95 mg/100 ml la linia BALB/c şi 4,35 mg/100 ml la linia C_{57}BL/6, deci un nivel surprinzător de scăzut. Aria corpului calos şi a comisurii anterioare a fost semnificativ mai redusă la lotul alcoolizat din linia BALB/c comparativ cu lotul martor cu „alimentare-pereche" şi cu cel martor absolut. La linia C57BL/6 tendinţa de scădere a ariei a fost prezentă numai la corpul calos. Greutatea creierului a fost mai scăzută numai în cazul liniei BALB/c. Deci un consum moderat de alcool în perioada dintre implantare şi sfîrşitul gestaţiei afectează la şoareci creşterea unor fibre nervoase în creierul fetal, cu diferenţe genetic determinate.

Wainwright şi Fritz (1985) continuă la linia de şoarece BALB/6 studiul efectului alcoolizării cronice moderate asupra dezvoltării celor două tracturi din creierul anterior (corpul calos şi comisura anterioară) şi în perioada postnatală. Alcoolizarea s-a prelungit pînă în ziua 6 postnatal (26 p.c.). În zilele 26 şi 50 p.c. s-au determinat : greutatea creierului, aria şi lungimea corpului calos, aria comisurii anterioare. În lotul expus la alcool s-au găsit următoarele modificări : greutatea creierului a fost semnificativ mai scăzută la 50 zile p.c. ; aria comisurii anterioare a fost semnificativ mai scăzută la 50 zile p.c., însă în strînsă corelaţie cu greutatea scăzută a creierului ; aria corpului calos nu a prezentat modificări. Deci, alcoolizarea cronică moderată nu a influenţat simţitor creşterea celor două tracturi telencefalice.

Barnes şi Walker (1981) au urmărit influenţa alcoolizării *prenatale* asupra neuronilor hipocampului şi girusului dinţat la *şobolan*. De altfel hipocampul a fost ales ca regiune de studiu de mulţi cercetători deoarece dezvoltarea lui normală este bine cunoscută şi organizarea structurală foarte caracteristică, permiţînd astfel o evidenţiere rapidă a modificărilor şi pentru că această zonă a creierului este implicată în procesul de învăţare şi memorare, perturbarea cărora constituie o componentă importantă a EFA, atît la om cît şi în modelele experimentale.

Lotul experimental a primit regim lichid cu 35% CDE (concentraţia etanolului a fost de 8% v/v) între zilele 10 — 21 ale gestaţiei, iar efectul a fost controlat la 60 de zile postnatal. S-a constatat în comparaţie cu martorii („alimentare-pereche" şi hrană obişnuită) o reducere semnificativă (cu 20%) a numărului de celule piramidale din hipocampul dorsal,

Scanned with OKEN Scanner

numărul celulelor din stratul granular la girusului dințat nefiind afectat. Apariția reducerii, doar la celulele piramidale, se explică prin faptul că acestea se formează înainte de naștere pe cînd 85% din celulele stratului granular iau naștere postnatal (deci după încetarea alcoolizării).

Un studiu interesant privind influența *alcoolizării cronice* prenatale la *maimuța* Macaca nemestrina a fost făcut de către Clarren și Bowden (1984). Începînd cu ziua 40 de gestație și pînă la naștere (170 zile) animalele au primit săptămînal cîte o doză unică de 2,5 g/kg sau de 4,1 g/kg etanol, realizînd un nivel sangvin de 240 mg/100 ml în cazul primei doze și 379 mg/100 ml în cazul dozei mari. Controlul modificărilor s-a făcut la naștere și postnatal la 6 luni. Pe lîngă alte anomalii ce țin de EFA s-au obținut numeroase modificări în S.N.C.

La doza mare (4,1 g/kg etanol) apare microencefalia (creierul este cu 30% mai mic) însoțită de modificări corticale (cortexul frontal redus, cel occipital de asemenea, cu retardare în organizare), aplatizarea girusurilor, dilatarea ventriculilor laterali asimetric, mai pronunțat în stînga.

La doza moderată, creierul puilor masculi nu prezintă modificări externe, dar sînt prezente heterotopii leptomeningeale și neurogliale în lobul frontal și în lobul temporal structurile corticale superficiale din lobii frontali prezintă o densitate neuronală redusă; corpii geniculați sînt mai mici și displastici. La puii femele aceste anomalii nu sînt prezente.

Recent, în 1990, Clarren și colab. folosesc același model experimental cu deosebirea că administrarea etanolului începe fie în prima săptămînă de gestație folosindu-se mai multe doze (0,3; 0,6; 1,2; 1,8; 2,5 și 4,1 g/kg corp), fie în săptămîna a 5-a de gestație cu următoarele doze: 2,5; 3,3 și 4,1 g/kg. În acest fel se realizează la mame o concentrație sanguină a alcoolului cuprinsă între 24 mg/dl la doza de 0,3 g/kg și 549 mg/dl la doza de 4,1 g/kg. Efectul tratamentului s-a urmărit la naștere și la 6 luni postnatal.

Puii au fost examinați macroscopic, microscopic, electronmicroscopic și s-au făcut determinări neurochimice. Au fost depistate modificări patologice oculare (microftalmie la 3 pui din 26 examinați; scăderi semnificative ale numărului de celule ganglionare din retină). Determinările de catecolamine au evidențiat o creștere lineară a concentrației dopaminei în nucleii striați, la concentrații sanguine ale alcoolului cuprinse între 0 — 249 mg/dl, pe cînd la concentrații sanguine mai ridicate (260 — 540 mg/dl) concentrația dopaminei scade.

Deci expunerea prenatală la alcool a primatelor neumane (după modelul experimental descris nu determină modificări anatomice vizibile macroscopic dar duce la subtile modificări neuro-anatomice și neurochimice. Multe din modificările S.N.C. se suprapun cu cele observate în cazurile autopsiate de EFA, la om.

Modelul experimental folosit (pe maimuță) în cele două lucrări justifică efortul de a căuta în experiment apropierea taxonomică primate — om făcînd mai posibilă extrapolarea la om.

Kennedy și colab. (1984) abordează printr-o metodologie *in vitro* controlul efectului alcoolizării asupra proceselor de creștere în creierul fetal. Alcoolizarea șoarecilor folosiți în experiențe s-a efectuat între zilele 11 — 18 de gestație (10, 15, 20% etanol în apa de băut *ad libitum*, realizîndu-se un nivel sangvin variabil între limite foarte largi: 0 — 195 mg/dl

la 10% etanol, 0 — 240 mg/dl la 15% etanol, 0 — 140 mg/dl la 20% etanol. În ziua 19 a gestaţiei s-a făcut o suspensie celulară (prin strecurare) din emisferele cerebrale fetale eliminîndu-se în prealabil ganglionii bazali, hipocampul şi leptomeningele. S-a controlat formarea de colonii celulare în cultură — după determinarea proporţiei celulelor viabile — iar rezultatele s-au corelat cu datele obţinute *in situ* din studiul mitozelor superficiale şi profunde ale peretelui ventriculului lateral.

Explantele celulare din emisferele feţilor alcoolizaţi au produs mai puţine colonii (care constau din astroblaşti în proliferare şi diferenţiere). Totodată s-a observat *in situ* o reducere cu 32% a mitozelor ventriculare şi o creştere cu 46% a celor profunde. Din aceste rezultate autorii trag concluzia că, sub acţiunea alcoolizării, se produce o perturbare şi o întîrziere a proliferării celulare în neopallium. Cu toate că unor deducţii ipotetice nu li s-a asigurat un suport concret, faptic, în linii mari, studiul relevă într-adevăr o latură importantă a retardării, care dealtfel este evidentă şi din greutatea scăzută a creierului fetal.

b) *Experienţe acute*

Unii autori au urmărit parametri cantitativi în dezvoltarea S.N.C. în urma unei *alcoolizări acute*.

Astfel, Webster şi colab. (1980) realizează la *şoareci* prin injecţii intraperitoneale unice, în zilele 7, 8, 9, 10 sau 11 ale gestaţiei, de etanol 25% (5,8 4,3 şi 2,8 g/kg) un nivel sangvin (determinat prin cromatografie lichidă) foarte ridicat (300 — 800 mg/100 ml) la 30' după injecţie. La linia de şoareci folosită (C57BL/6J) doza maximă (5,8 g/kg corp) a fost teratogenă în toate variantele. Administrarea în zilele 9, 10 de gestaţie (cu toate dozele) produce anomalii într-un număr semnificativ crescut faţă de cel obţinut după administrare în ziua 7. Anomaliile observate ale S.N.C. şi ale neurohipofizei au fost : exencefalie, mai ales la doza mare administrată în ziua 7 ; microencefalie prin micşorarea lobilor olfactivi şi a părţii anterioare a emisferelor cerebrale ; displazii de diferite grade ale hipofizei, mai ales ale lobului posterior (persistenţa unui stadiu primitiv de dezvoltare) ; dilatarea ventriculului III.

Modificări importante ale S.N.C. descriu Sulik (1984) şi Sulik şi colab. (1984) după alcoolizare acută la linia de şoareci C57BL/6J în perioada gastrulaţiei (ziua 7 de gestaţie). S-a administrat etanolul în doza de 2,9 g/kg corp (două injecţii intraperitoneale). Examinarea creierilor de 11 — 14 zile, la microscopul optic şi cu baleaj a dus la evidenţierea unor modificări serioase ale dezvoltării creierului ventro-medial :

— în urma reducerii sau dispariţiei nucleilor septali rezultă o fuziune mediană a corpilor striaţi ; ca urmare partea anterioară a ventriculului III este total absentă, iar partea posterioară este foarte ingustă (fig. 25 a, b) ;

— primordiul hipocampului este absent la nivelul corpilor striaţi, iar septarea cortexului cerebral este incompletă ;

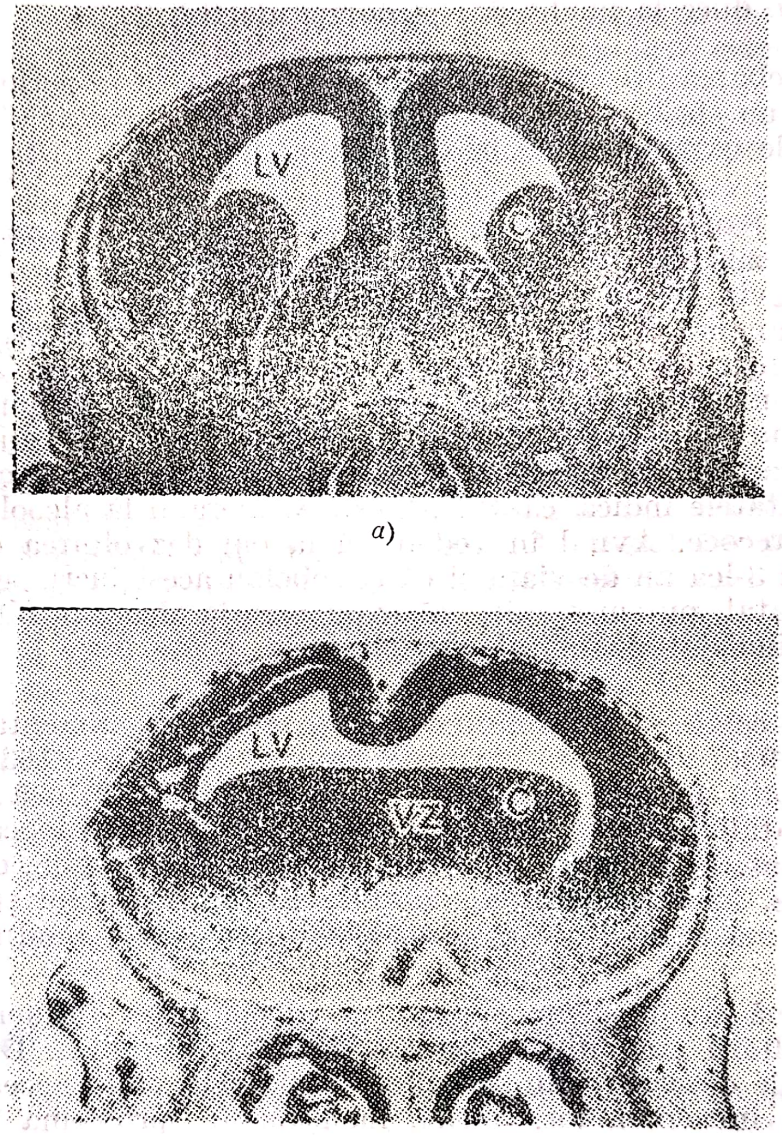
— posterior, la nivelul comisurii posterioare, primordiul hipocampului este prezent, dar redus ca mărime şi întreg creierul este mai îngust.

La nivelul mezencefalului şi metencefalului se observă anomalii mai reduse :

— lărgirea apeductului lui Sylvius ;

— fuzionarea incompletă a structurilor mediane;
— extinderea mediană a plăcii cerebelului nu este normală.

Spectrul anomaliilor obţinute în acest model experimental corespunde malformaţiilor observate în holoprosencefalie şi se suprapune cu unele modificări cerebrale constatate la copii cu EFA (Clarren, 1978;



a)

b)

Fig. 25. — Embrion de şoarece, z. 14 gest. Secţiune transversală prin creier. a) Aspect normal: LV — ventricul lateral; S — primordiul nucleului septal; VZ — zona ventriculară a neuroepiteliului; C — corpi striaţi. b) Etanol i.p. în ziua 7 gest. Se observă fuziunea corpilor striaţi şi septarea incompletă a creierului (după Sulik, 1984).

Majewski, 1981). Avînd în vedere că, anomaliile aparţin în primul rînd prosencefalului, se poate presupune perturbarea prin alcoolizare a dezvoltării normale a plăcii precordale care are o influenţă „inductivă" asupra formării acestei părţi a S.N.C.

Scanned with OKEN Scanner

Este important de reţinut că perioada de administrare (ziua 7-a de gestaţie) corespunde cu a treia săptămînă de gestaţie la om, perioadă în care — dacă extrapolăm — femeia încă nu ştie (sigur) dacă este gravidă.

Cele două lucrări prezentate atestă că, o *alcoolizare acută* cu o doză mare de alcool (similară cu o stare de beţie la om) în perioada de embriogeneză, poate duce la modificări profunde ale S.N.C.

La întrebarea firească, dacă expunerea la alcool în perioade mai tardive are sau nu efect asupra dezvoltării S.N.C. au încercat să dea un răspuns modelele experimentale în care etanolul s-a administrat postnatal, în lapte.

Diaz şi Samson (1980) au hrănit prin canulă intragastrică pui de *şobolan*, între zilele 4 — 7 postnatal, cu lapte alcoolizat 1 — 5% realizînd un nivel sangvin de 175 — 278 mg/100 ml. După ziua a 7-a pînă în ziua a 18-a, puii au primit lapte nealcoolizat. Lotul martor a primit întreaga perioadă, între zilele 4 — 18, lapte nealcoolizat. În timpul administrării alcoolului animalele au fost hipoactive, cu tremor şi coordonare motorie slabă. La lotul alcoolizat, greutatea şi volumul creierului au fost semnificativ mai scăzute, cerebelul mai mic, vermisul şi hemisferele cerebrale mai scurte. Rezultatele indică că S.N.C. este vulnerabil la alcool în perioada postnatală precoce. Avînd în vedere că la om dezvoltarea creierului se termină în al 3-lea an de viaţă şi că la şobolan acest lucru se întîmplă la 15 zile postnatal, putem admite, că expunerea la alcool în ultima parte a sarcinii sau imediat postnatal (prin lectaţie) poate duce la anomalii de creştere.

West şi colab. (1984) folosind acelaşi model experimental ca şi Diaz şi Samson (1980) realizează un nivel sangvin de 151 — 163 mg/100 ml (determinat prin metoda enzimatică cu set SIGMA), sacrifică animalele la 10 zile postnatal şi analizează greutatea creierului, aria hipocampului şi a girusului dinţat. Deficitul în greutatea şi volumul creierului, observat mai ales la femele, nu se reflectă în dezvoltarea hipocampului şi a girusului dinţat, unde măsurători ale ariei straturilor nu arată modificări semnificative.

Cele două studii demonstrează că alcoolul are influenţă negativă asupra dezvoltării creierului şi cînd acţionează postnatal. După părerea autorilor, unele observaţii nu sînt încă explicabile, fiind necesare noi cercetări pentru întregirea lor. Astfel, menţionăm : problema sensibilităţii crescute a femelelor faţă de expunerea la alcool ; problema vulnerabilităţii diferitelor regiuni ale creierului şi legat de aceasta problema perioadelor critice ; problema posibilităţii de refacere a microencefaliei etc.

Într-o lucrare mai recentă, Bonthius şi West (1988), folosind acelaşi model experimental însă diversificînd dozele (2,5 ; 3,3 ; 4,0 ; 4,5 ; 5,3 ; 6,6 ; 7,5 ; 8,5 g/kg corp), urmăresc stabilirea unei corelaţii între doză şi răspuns, precum şi cantitatea minimă de alcool necesară pentru a produce modificări în creier. Prin determinări ale concentraţiei sangvine ale alcoolului ei stabilesc pe de o parte existenţa unei corelaţii între doză şi momentul recoltării sîngelui (factorul timp) şi pe de altă parte între doză şi concentraţia sangvină. S-a stabilit astfel o creştere liniară a concentraţiei sangvine la o creştere liniară a dozei cu excepţia dozei 8,5 g/kg (cea mai

Scanned with OKEN Scanner

mare) care omoară toți puii. Măsurînd greutatea creierilor ei constată că, la puii care au primit doze nai mici de 4 g/kg, resp. concentrații sangvine mai mici de 150 mg/dl nu este prezentă microencefalia. Doze mai mari duc la concentrații sangvine mai mari (420 mg/dl la doza de 7,5 g/kg) și induc instalarea microencefaliei. Deci există o legătură directă între doză și răspuns, creșterea lineară a concentrației sangvine a alcoolului (a dozei) induce o descreștere lineară a greutății creierului.

Într-o altă lucrare West și colab. (1990), folosind modelul experimental descris mai sus, analizează relația doză-moarte celulară în creier. Cîteva din concluziile la care ajung sînt :

— concentrația sangvină a etanolului este foarte importantă;

— doze mici de alcool pot fi mai dăunătoare decît doze mai mari cu condiția ca prin frecvență mărită de administrare să realizeze o concentrație sangvină mare;

— o singură doză, într-o singură zi, poate provoca moartea celulară și deficite de creștere, dacă se realizează un nivel ridicat al concentrației sangvine;

— diferitele regiuni ale creierului și diferitele populații celulare nervoase au grade diferite de vulnerabilitate (ex. celulele Purkinje din lobul IX al cerebelului sînt mai puțin afectate față de cele din lobul VI);

— studiile cu anticorpi monoclonali antiproteina 2 asociată microtubililor au arătat că, celulele Purkinje care sînt în stadiul de creștere a arborizației dendritice sînt mai vulnerabile la alcool decît celulele Purkinje mai mature, din alți lobi ai cerebelului. Acest lucru se explică prin aceea că, creșterea dendritelor cere :

— adiția de mari cantități de membrane lipidice și elemente de citoschelet iar alcoolul produce rupturi, dezagregări de membrane;

— un nivel deosebit de ridicat al Ca^{2+} intracelular sugerînd că, etanolul produce perturbări în dinamica reglării cantității intracelulare a ionilor de Ca^{2+}.

Se susține că alcolul induce creșterea ratei morții celulare prin deficite în sinteza proteică și prin perturbări ale transportului în special al ionilor de Ca^{2+} care se acumulează excesiv intracelular. (Pentru detalii vezi capit. „Mecanisme etiopatogenetice posibile".)

3. Modificări structurale calitative

Un număr mare de cercetări au urmărit la nivel microscopic și electronoptic influența alcoolului asupra dezvoltării unor structuri ale S.N.C., folosindu-se diferite variante de alcoolizare cronică, pe o durată diferită din cursul gestației. Eventualele modificări au fost urmărite la naștere, la cîteva zile postnatal și la adult.

Jacobson și colab. (1978) *alcoolizează cronic* femele de *șobolan* începînd cu 30 de zile înaintea împerecherii și în tot cursul gestației prin regim lichid cu 31,5% CDE și urmăresc postnatal pînă în ziua 23 efectul alcoolizării asupra stratigenezei în cortexul cerebral.

În cazul lotului experimental, fără a observa modificări de citoarhitectură, stratigeneza este întîrziată. Cele 6 straturi tipice se realizează abia la 23 zile postnatal, pe cînd la lotul martor acest stadiu este atins încă din ziua a 14-a.

Scanned with OKEN Scanner

Două colective din Germania au urmărit influenţa alcoolizării asupra ramificaţiilor dendritice ale neuronilor piramidali din cortexul parietal la şobolan.

Astfel, Hammer şi Scheibel (1981), lucrînd pe şobolani, realizează o alcoolizare cronică timp de 30 de zile înainte de împerechere şi în tot cursul gestaţiei prin regim lichid îmbogăţit cu proteine, conţinînd 5% etanol. Folosind impregnaţia Golgi, urmăresc la naştere structurile dendritice din arhi- şi neocortex, talamus şi hipotalamus şi mai ales cele ale neuronilor piramidali din straturile III şiV ale ariei somato-senzo-motorie. Drept martori folosesc un lot cu „alimentare-pereche" şi un lot cu hrană obişnuită. Autorii observă că, neuronii piramidali din stratul V au corpul celular rotunjit, mai mic, iar numărul ramificaţilor dendritice este redus atît apical cît şi dorsal, ramificaţiile existente fiind mai puţin extinse în comparaţie cu martorii. Toate aceste modificări indică o întîrziere în dezvoltarea neuronilor piramidali (fig. 26 A, B).

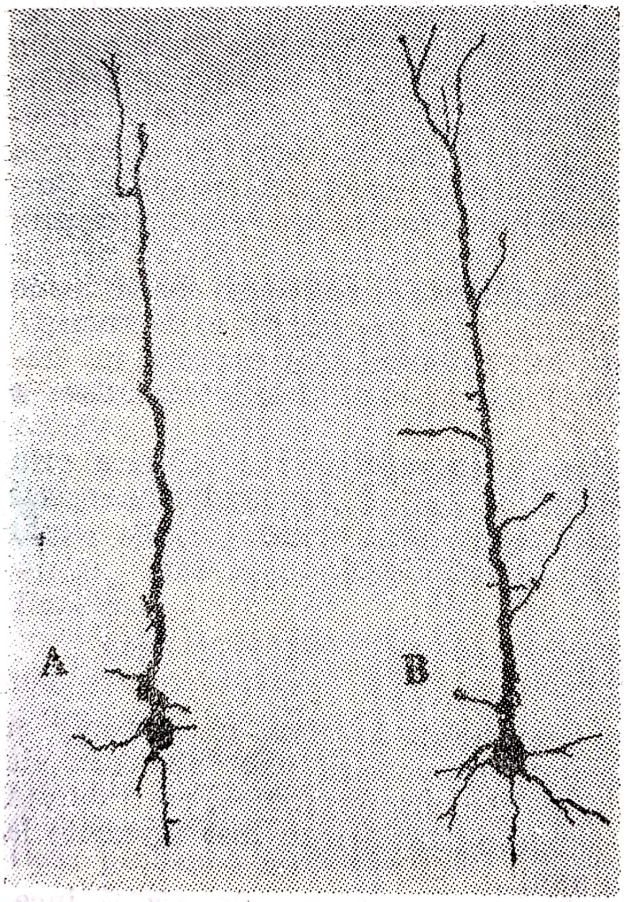


Fig. 26. — Şobolan nou-născut. Neuron piramidal din neocortex. A) Alcoolizare cronică. Se observă aspectul imatur şi subdezvoltarea dendritelor; B) Aspect normal (după Hammer şi Scheibel, 1981).

Stoltenburg şi Spohr (1983) realizează o *alcoolizare cronică* la *şobolan*, de-a lungul gestaţiei prin regim lichid cu 35% CDE, urmărind efectul expunerii la alcool asupra distribuţiei ramificaţiilor dendritice din zona proximal apicală a celulelor piramidale din stratul V al cortexului parietal, prin impregnaţii Golgi în zilele 12 şi 40 postnatal. Ramificaţiile dendritice ale acestor neuroni sînt bine cunoscute, ele fiind practic identice la diferite grupe de mamifere, inclusiv omul.

Scanned with OKEN Scanner

După Peters şi Kaiseman (1970, citaţi de Stoltenburg şi Spohr, 1983) aceste ramificaţii dendritice pot fi clasificate după cum urmează :

— proeminenţe scurte şi groase ;

— proeminenţe în formă de ciupercă şi ramificaţii subţiri, sinuoase care se termină cu un bulb mic şi oval.

Autorii remarcă, că la 12 zile postnatal prelungirile de tipul primelor două forme sînt mai reduse la număr, predominînd cele de tipul ultim amintit (cu 50% mai numeroase). Aceste modificări nu au fost observate la martori cu „alimentare-pereche" şi cu hrană obişnuită. La 40 de zile postnatal creşte numărul şi varietatea prelungirilor anormale menţinîndu-se modificările amintite la 12 zile (fig. 27a, b).

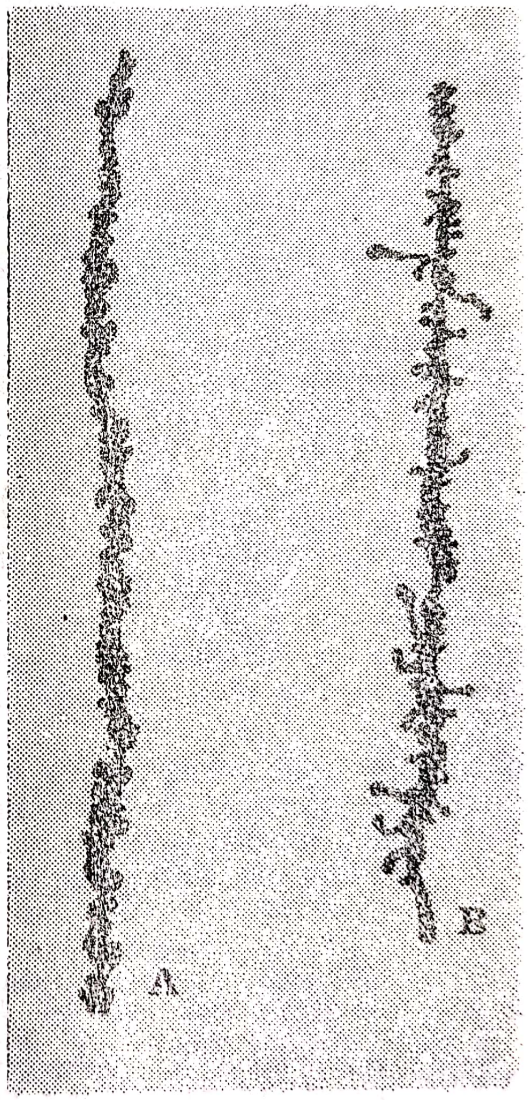


Fig. 27. — Şobolan, 40 z.p.n. Celule piramidale din cortexul parietal detalii ale ramificaţiilor dendritice ; A) Aspect normal, proeminenţe scurte şi groase. B) Alcoolizare de-a lungul gestaţiei. Se observă predominenţa proeminenţelor subţiri sinuoase cu bulb terminal (după Stoltenburg şi Spohr, 1983).

Menţionăm că Purpura (1975, citat de Stoltenburg şi Spohr, 1983) a găsit modificări ale prelungirilor dendritice, similare cu cele de mai sus, la copii cu retardare mintală, ceea ce sugerează posibilitatea unor asemenea modificări şi în cazul retardării mintale din cadrul EFA.

Într-o altă zonă a S.N.C., în cerebel, Spohr şi Stoltenburg (1985), folosind modelul experimental de mai sus, urmăresc modificările ultra-

structurale induse de alcoolizarea cronică. Astfel, în ziua a 12-a postnatal celulele Purkinje prezintă o retardare accentuată (nucleu şi corp celular mic, structură citoplasmatică modificată, conul apical mai puţin dezvoltat cu foarte mulţi ribozomi liberi). De asemenea se observă : o reducere marcată a numărului total de sinapse şi sinapse imature (membranele sinaptice slab definite). În ziua 21 aceste modificări nu mai sînt atît de severe de aceea autorii consideră că modificările amintite sînt tranzitorii.

Rezultate asemănătoare semnalează şi Volk (1984a, b) care, la şobolan, după o alcoolizare cronică înaintea şi în cursul gestaţiei respectiv şi în perioada de lactaţie, (dietă lichidă cu 20% CDE), prin investigaţii

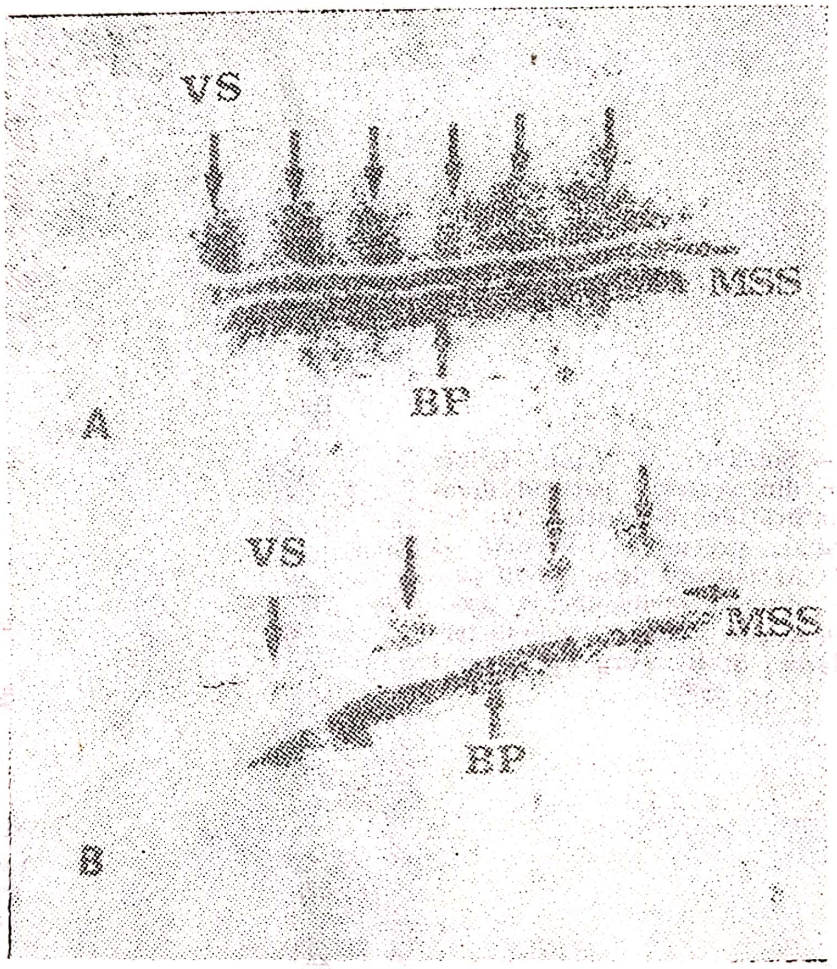


Fig. 28 — Şobolan, 12 z.p.n. Sinapsă din stratul molecular al vermisului (imagine electronmicroscopică) : VS — vezicule sinaptice ; MSS — material din spaţiul sinaptic ; BP — banda postsinaptică. A) Aspect normal. B) Alcoolizare cronică înaintea şi în cursul gestaţiei. Se observă slaba colorare şi aşezare neregulată a veziculelor sinpatice, dispariţia materialului din spaţiul sinaptic (după Volk, 1984).

electronmicroscopice constată în ziua a 12-a postnatal : retardarea maturării celulelor Purkinje (organite celulare mai puţine, conul apical şi dendritele primare mai puţin dezvoltate) ; descreşterea numărului de sinapse şi întîrzierea sinaptogenezei în stratul molecular (fig. 28). De asemenea, s-a observat o diminuare a cantităţii de glicoproteine în cerebel. Avînd în

vedere rolul acestora în recunoaşterea şi diferenţierea neuronală se poate admite o alterare a posibilităţilor de interacţiune dintre neuroni, deci o perturbare a formării şi diferenţierii sinapselor. Toate aceste modificări sînt considerate de autor ca posibil substrat pentru microencefalia şi retardarea mintală din EFA.

O descreştere a numărului de sinapse semnalează şi Inomata şi colab. (1987) în cortexul frontal la feţii de şobolan fixaţi în ziua 21-a de gestaţie după administrare de soluţie alcoolică 20% în loc de apă de băut, în tot cursul gestaţiei. Autorii nu au observat diferenţe în ceea ce priveşte gradul de maturitate al sinapselor în comparaţie cu lotul martor, dar trebuie amintit că, rezultatele diferite obţinute de alţi autori se refereau la perioada postnatală.

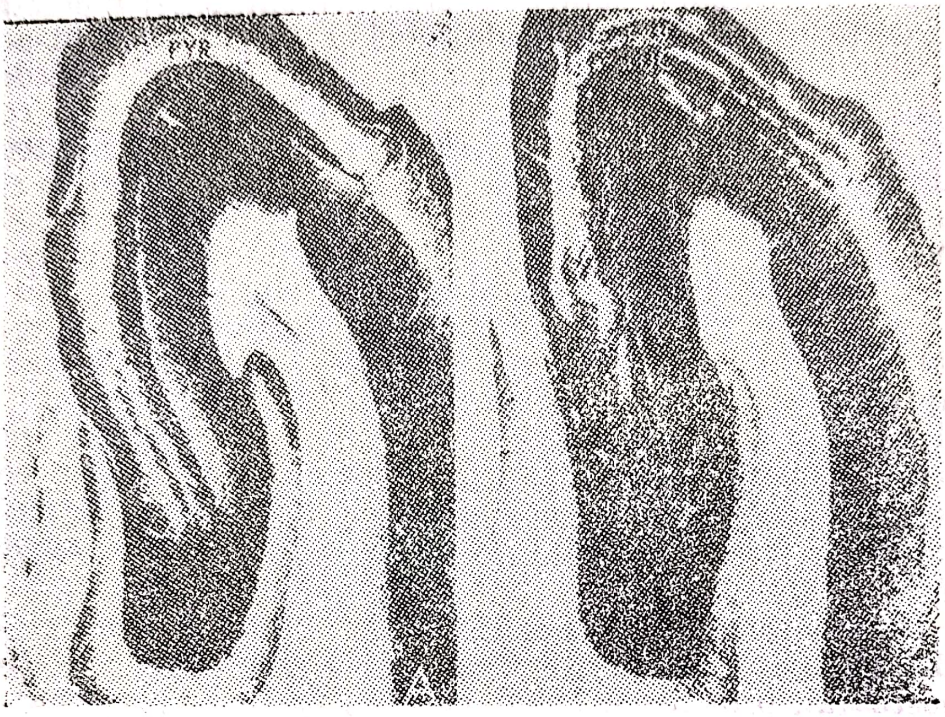
Abel şi colab. (1983), efectuînd la şobolani *alcoolizare cronică* prin gavaj de 2 ori/zi de-a lungul gestaţiei cu o soluţie de 8% v/v alcool în doză de 3 g/kg corp (nivel sangvin 204 ± 11 mg/100 ml), urmăresc postnatal (la 11 spătămîni) arborizaţia dendritică a celulelor primordiale din hipocamp evidenţiată prin impregnaţia Golgi. La puii expuşi prenatal la alcool s-a observat o scădere semnificativă a numărului prelungirilor dendritice cu modificarea structurii normale a acestora, în comparaţie cu martorii („alimentare-pereche" şi hrană obişnuită). Reiese că, modificările dendritice induse prenatal sînt practic ireversibile, menţinîndu-se pînă la peste 2 luni postnatal.

În experienţele lui Davies şi Smith (1984) pe şoareci din linia C57BL/6J, se face o alcoolizare începînd cu ziua 12 de gestaţie pînă în ziua 7 postnatal, prin regim lichid cu 25% CDE (5,4% etanol), realizînd un nivel sangvin de 50 mg/100 ml în zilele 14—15 de gestaţie şi de 110 mg/100 ml în zilele 16—18 de gestaţie, iar în lapte de 25 mg/100 ml (determinări enzimatice prin setul SIGMA). S-a determinat greutatea creierului în ziua a 14-a postnatal precum şi dezvoltarea dendritelor neuronilor piramidali în regiunea CA_1 a hipocampului (cu metoda Golgi). Expunerea la alcool duce la microencefalie şi la reducerea arborizaţiei dendritice bazale a neuronilor piramidali. Dendritele au un aspect imatur, indicînd o întîrziere a diferenţierii neuronale şi deci o reducere a zonelor de contact dintre neuroni.

Celulele stratului granular din girusul dinţat reprezintă recipientul major pentru proiecţiile din cortexul entorinal. La rîndul lor, axonii acestor celule (denumiţi în limba engleză — mossy fibers) constituie aferenţele (structurile excitatorii) celulelor piramidale din hipocamp şi se termină într-o zonă (cîmpul CA_3) pe dendritele acestor neuroni. Organizarea acestei aferenţe poate juca un rol esenţial în transferul informaţiilor de la cortexul entorinal la hipocamp. Deoarece dispoziţia prelungirilor terminale în zona CA3 a hipocampului este foarte precisă, pot fi uşor detectate schimbări structurale fine. Din acest motiv, West şi colab. într-o serie de lucrări urmăresc efectul alcoolizării prenatale asupra organizării axonilor din cîmpul CA_3 al hipocampului.

Folosind metoda Timm de colorare cu argint a acestor axoni, West şi colab. (1981, 1984); West şi Hodges-Sarola (1983) urmăresc postnatal la 60 de zile, *la şobolan*, efectul expunerii prenatale la alcool. Alcoolizarea s-a făcut prin regim lichid cu 35% CDE (12 g/kg/corp) în tot cursul gestaţiei. (Intervalul de alcoolizare ales ar corespunde deci cu

trim. I şi II de sarcină la om.) După naştere, puii au fost transferaţi la mame-adoptive nealcoolizate. S-au putut constata schimbări de amploare în topografia axionilor amintiţi (în sensul înmulţirii lor) ceea ce duce la o hiperdezvoltare a zonei CA_3, în comparaţie cu loturile martor (fig. 29 A, B).



a *b*

Fig. 29.— Şobolan, 60 z.p.n. Secţiune prin hipocamp (metoda Timm). LUC — stratul lucid; PYR — stratul piramidal; CA — cîmpul infrapiramidal. A) Aspect normal; B) Alcooolizare în cursul gestaţiei. Se remarcă prezenţa unui strat suplimentar în cîmpul CA (vezi text) (după West şi colab., 1984).

Discutînd mecanismele posibile ale acestor modificări, autorii amintesc că celulele piramidale ale hipocampului se formează înainte de naştere, pe cînd celulele stratului granular din girusul dinţat iau naştere în proporţie de 85% postnatal. Este deci plauzibil că, expunerea la alcool în perioada prenatală perturbă migrarea normală a celulelor piramidale, aşa încît nu ajung în poziţia lor normală. Ca atare conexiunile sinaptice ale axonilor celulelor din girusul dinţat cu dendritele apicale ale celulelor piramidale se extind şi în zona infrapiramidal-distală a hipocampului. Este de asemenea posibilă şi o pierdere de celule piramidale şi în consecinţă numărul de dendrite apicale fiind prea redus pentru menţinerea numărului optim de sinapse, axonii formează sinapse şi cu dendritele bazale. Expunerea la alcool poate determina o întîrziere a dezvoltării axonilor permiţînd dendritelor bazale ale celulelor piramidale (acestea se dezvoltă în urma dendritelor apicale) să devină şi ele „receptive" pentru aceşti axoni. Toate aceste mecanisme pot fi de altfel secundare alterării unui alt sistem care exercită o influenţă trofică asupra dezvoltării neuronilor (de pildă axa hipotalamohipofizar-endocrină). Alterările conexiunilor neuronale dintre celulele stratului granular ale girusului dinţat şi celulele piramidale ale hipocampului, observate la şobolan,

Scanned with OKEN Scanner

sugerează că şi la om, pot avea loc, sub acţiunea alcoolului modificări similare în această zonă a creierului implicată în asigurarea memoriei.

Pentru a verifica presupunerea că, axonii din zona infrapiramidală distală a hipocampului (unde în mod normal sînt observaţi) reprezintă prelungirile terminale ale celulelor stratului granular din girusul dinţat, West şi Pierce (1984) utilizează metoda transportului anterograd al peroxidazei de hrean. Ei injectează, la şobolani adulţi, expuşi prenatal la alcool (cu regimul folosit în lucrările anterioare), peroxidaza de hrean marcată în girusul dinţat la nivel medio-temporal, ventral de lama occipitală a hipocampului. După 16—24 ore, în creierii recoltaţi, peroxidaza din hrean este prezentă în zona infrapiramidală distală. Testul demonstrează că, banda anormală din zona infrapiramidală observată cu metoda Timm îşi are originea în celulele stratului granular ale girusului dinţat.

La un alt lot expunerea la alcool s-a făcut în zilele 4—10 postnatal. Puii au fost hrăniţi artificial cu un regim conţinînd 3% etanol (prin canulă intragastrică). În ziua 60 postnatal s-au observat schimbări mult mai profunde ale organizării cîmpului terminal din hipocapp, al axonilor amintiţi, decît după expunerea prenatală la etalon. Reamintim că, perioada de alcoolizare aleasă corespunde cu trim. III de sarcină la om (perioada dezvoltării intense a S.N.C.).

West şi colab. (1982) folosind testul de identificare a acetilcolinesterazei (AChE) urmăresc efectul alcoolului asupra regenerării axonale (sinaptogenezei) în girusul dinţat după deaferentaţia acestei zone (prin leziunea cortexului entorinal). Precizia cu care sînt organizate aferenţele girusului dinţat permite determinarea cu acurateţe a schimbărilor consecutive unei vătămări. La şobolani adulţi, leziunile unilaterale în cortexul entorinal produc o creştere a intensităţii colorаţiei pentru AChE în stratul molecular extern al girusului dinţat şi concomitent o lărgire a zonei comisural-asociative (CA) a acestui girus. La şobolanii alcoolizaţi (11,3 g/kg etanol/zi) timp de două săptămîni înainte şi 9 zile după efectuarea leziunii, se inhibă expansiunea zonei comisural-asociative, deci se reduce procesul de regenerare.

Dewey şi West (1983); West şi colab. (1984) au urmărit capacitatea de regenerare în girusul dinţat (evidenţierea histochimică a AChE) la *şobolani adulţi* care *prenatal* au fost expuşi la etanol. S-a folosit aceiaşi metodă de alcoolizare ca şi în lucrările amintite anterior (regim lichid cu 35% CDE, nivelul sangvin al etanolului fiind de 57,6 ± 4,69 mg/100 ml). S-a constatat o lărgire a zonei comisural-asociative la şobolanii expuşi prenatal la alcool după ablaţia parţială a cortexului entorinal în comparaţie cu lotul „alimentare-pereche" şi cu lotul alimentat normal. Această lărgire se explică prin înmugurirea accentuată a axonilor proveniţi din cortextul entorinal rămaşi nevătămaţi după intervenţia operatorie. Comparînd schimbările post-lezionale în straturile supra- şi infrapiramidale s-a remarcat la lotul alcoolizat tendinţa de accentuare a regenerării în stratul infrapiramidal.

Kiianmaa şi Virtonen (1978, citaţi de West şi colab,. 1984) au găsit după alcoolizare o concentraţie mai mare de etanol în lichidul cefalorahidian (LCR) decît în sîngele fetal. Astfel, degenerarea mai intensă în stratul infrapiramidai, scăldat direct de acest lichid, chiar dacă nu este

semnificativă statistic, sugerează o acţiune directă a etanolului asupra refacerii sinapselor.

Se desprinde concluzia că expunerea prenatală la alcool are efect pe termen lung, manifestîndu-se la adult prin capacitatea schimbată de răspuns (regenerare) la diferiţi factori (leziuni experimentale, stres etc.) cee ce modifică în ultima instanţă organizarea normală a zonei comisural-asociative a girusului dinţat. Vor fi necesare noi investigaţii pentru a lămuri pe deplin aceste efecte tardive.

Într-o serie de patru lucrări Miller (1986—1989) urmăreşte la şobolan efectul postnatal al expunerii prenatale la alcool. S-a avut în vedere influenţa alcoolizării prenatale asupra proliferării, migrării, distribuţiei şi morţii neuronilor în diferitele straturi ale cortexului.

În toate aceste lucrări alcoolizarea s-a făcut folosind acelaşi model experimental. Femele de şobolan au consumat, între ziua a 6-a de gestaţie pînă la naştere, regim lichid în care 6,7% era alcool adică 37% CDE.

Dezvoltarea şi destinul celulelor nervoase a fost urmărită prin marcare cu timidină triţiată sau cu peroxidaza din hrean administrate într-o singură doză într-una din zilele 10—23 de gestaţie. După naştere puii au fost alăptaţi de mame adoptive pînă în momentul sacrificării (21 zile, 120 zile postnatal).

Expunerea prenatală la alcool alterează :

— durata perioadei de generare a neuronilor corticali (întîrzie şi extinde această perioadă) ;

— reduce numărul neuronilor generaţi zilnic ;

— perturbă distribuţia neuronilor care au acelaşi timp de origine.

De asemenea, alcoolul induce o inhibiţie a proliferării celulare în zona ventriculară în timp ce în zona sus menţionată proliferarea celulară este stimulată. Deci proliferarea şi migrarea neuronilor corticali în perioada postnatală sînt profund afectate de expunerea prenatală la alcool şi ca o consecinţă este profund perturbată şi neurogeneza. Autorii consideră că aceste modificări pot să aibă loc şi la om şi ele ar contribui la instalarea retardării mintale şi a disfuncţiilor motoare caracteristice copiilor cu EFA.

Deoarece în sindromul EFA apar anomalii oculare (printre altele hipoplazia sau atrofia nervului optic) ; deficienţe auditive ; hieractivitate ; instabilitatea atenţiei, Zajac şi colab. (1988, 1989) urmăresc la şoarece influenţa alcoolizării materne asupra coliculilor superiori şi a nucleului roşu din mezencefal.

Autorii au ales mezencefalul deoarece, coliculii superiori sînt implicaţi în reacţiile reflexelor vizuale şi prin intermediul coliculilor inferiori şi în reacţiile reflexelor auditive şi vestibulare. Nucleul roşu are conexiuni cu diferite etaje ale S.N.C. care sînt sigur afectate de expunerea la alcool (emisferele cerebrale, cerebel, coliculii superiori) şi cu substanţa fundamentală reticulată (sistemul activator ascendent) care este sediul unor reflexe de comportament şi asigură menţinerea unui tonus nervos.

S-au folosit femele gravide de şoarece care au primit pe tot cursul gestaţiei pînă în ziua 18 regim lichid cu 30% CDE, ceea ce realizează o concentraţie alcoolică sanguină maternă, de 155 mg/dl. Lotul martor a primit dietă izocalorică dar fără alcool. Faţă de lotul martor s-a observat o creştere semnificativă a densităţii nucleare în coliculii superiori la lotul

experimental, apeductul cerebral este mai larg şi ca atare aria netă a mezencefalului este mai mică la lotul experimental.

În partea ventrală a nucleului roşu (pe secţiuni histologice) s-a constatat o creştere a densităţii neuronale şi o scădere a volumului neuronilor.

Se ajunge la concluzia că, datorită funcţiilor specifice ale coliculilor superiori şi a nucleului roşu, schimbările în numărul şi morfologia neuronilor componenţi pot influenţa conexiunile sinaptice şi pot afecta mecanismele răspunsurilor reflexe de comportament.

În unele lucrări se urmăresc schimbările ce au loc în ţesutul nervos la scurt timp după expunerea la alcool. În 1982 Bannigan şi Burke au administrat la *şoareci* prin injecţie intraperitoneală de 0,03 ml/g etanol 25% în ziua 9 de gestaţie, urmărind la diferite intervale, la microscopul optic, modificările care apar în celulele neuroepiteliului. Primele semne ale acţiunii etanolului se observă la 6 ore după injecţie : în şanţul neural sînt prezente multe celule degenerate şi fragmente necrotice (fig. 30). În citoplasma multor celule se observă vacuole mari şi clare, iar prelungirile pseudopodiale pe suprafaţa luminală a şanţului neural sînt umflate. Folosind marcarea cu timidină triţiată, autorii ajung la concluzia că, etanolul influenţează în primul rînd unele componente ale citoplasmei

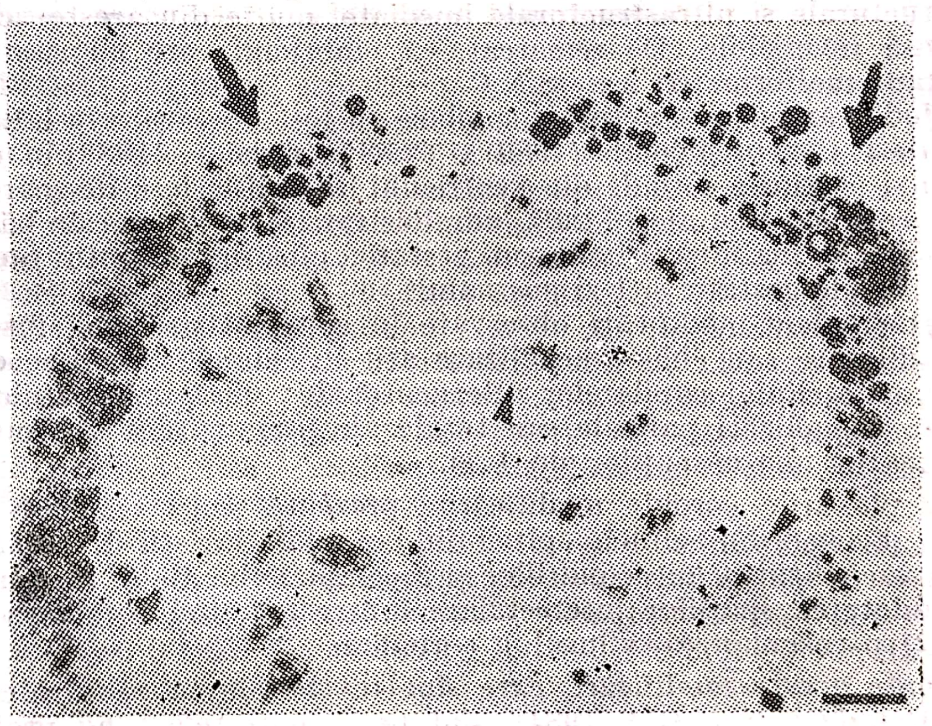


Fig. 30 — Embrion de şoarece, z. 9 gest., 6 ore după etanol i.p. Porţiunea mezencefalică a neuroepiteliului. Necrosferule în celulele neuroepiteliului (după Bannigan şi Burke, 1982).

şi mai puţin sinteza de ADN. La 12 ore după tratament vacuolele şi pseudopodele umflate dispar dar se mai observă celule în necrobioză. La 24 de ore, resturile necrotice sînt fagocitate de celulele neuroepiteliale intacte. Toate aceste modificări dispar, după 50 de ore de la tratament, dar mulţi embrioni rămîn cu tubul neural deschis. De altfel, la 19 zile de gestaţie, dintre embrionii care au supravieţuit, 21% prezentau exencefalie.

Scanned with OKEN Scanner

În 1984, Bannigan şi Cottel urmăresc în aceleaşi condiţii experimentale, cu ajutorul microscopului electronic, modificările în timp ale neuroepiteliului. La o oră după injecţie apare umflarea mitocondriilor, ca la 12 ore după tratament aceste modificări să dispară. La 5 ore după tratament la toţi embrionii se observă : fragmente celulare, celule în necrobioză, lărgirea spaţiilor intercelulare din neuroepiteliu precum şi o lărgire a proceselor apicale pseudopodiale ale celulelor neuroepiteliului. Se presupune că, ultimele aspecte amintite ar fi semne ale perturbării homeostaziei fluidelor celulare energo-dependente, apărute datorită modificării (şi disfuncţiei) mitocondriale. Toate aceste modificări dispar la 15 ore după tratament. Modificările apar la toţi embrionii, dar la 24 ore după administrarea etanolului numai 28% nu au tubul neural complet format. Această situaţie se poate datora fie faptului că, gradul de vătămare produs de alcool variază de la embrion la embrion în cadrul aceluiaşi litter, fie perioadei sensibile atît de restrînse, încît datorită stadiilor diferite de dezvoltare din sînul unui litter, numai unii embrioni se află în momentul acţiunii etanolului în perioada de maximă sensibilitate.

Ambele studii evidenţiază faptul că alcoolizarea acută puternică (printr-o singură injecţie i.p.) provoacă la toţi embrionii o serie de schimbări structurale şi ultrastructurale imediate, multe din aceste schimbări fiind însă reversibile. De remarcat, că embrionii care au supravieţuit prezentau malformaţii ale S.N.C.

Modificări ultrastructurale similare au fost observate în laboratorul nostru de I. Checiu şi colab. (1989) şi Crăciun şi colab. (1989) în cortexul parietal şi plexurile coroide din ventriculii laterali la feţii de şoarece prin *alcoolizare cronică* cu alcool 20% administrat în loc de apă de băut timp de 30—50 zile înaintea şi în cursul gestaţiei pînă în momentul sacrificării (16, 18, 20 zile gestaţie şi 1 zi postnatal).

Principaleie modificări observate în cortexul parietal sînt : mitocondrii dilatate sau chiar vacuolizate atît în celulele nervoase cît şi în celulele endoteliului capilarelor interneuronale ; dilatarea spaţiilor intercelulare ; vacuolizări parţiale sau totale ale prelungirilor neuronale mai ales în cazul nou-născuţilor de 1 zi.

În plexurile coroide modificările prezente sînt : scăderea depozitelor de glicogen din celulele epiteliului coroidian la feţii de 16 zile, dilatarea şi vacuolizarea mitocondriilor şi a complexului Golgi în celulele coroide ; dilatarea spaţiilor intercelulare dintre epiteliul coroidian şi axul conjunctivo-vascular al vilusului coroidian.

Toate aceste modificări, care sînt reversibile în cazul alcoolizării acute (Bannigan şi Cottel, 1984), sînt presistente, ele fiind prezente la toate vîrstele analizate. Aceste modificări pot fi interpretate ca o consecinţă a perturbării homeostaziei lichidelor intracerebrale şi pot contribui la apariţia unora dintre perturbările neuro-psihice şi de comportament observate în EFA.

Modificările ultrastructurale ale neuronilor stratului V din cortexul somatosenzitiv matur la şobolan au fost descrise de Al-Rabiai şi Miller (1989). Ei au alcoolizat femele gravide de şobolan din ziua a 5-a de gestaţie pînă la naştere prin regim lichid care conţinea 6,7% alcool deci 37% CDE. Lotul martor a primit regim lichid izocaloric. Puii au fost alăptaţi de mame adoptive şi la 30 zile postnatal au fost sacrificaţi. S-a anali-

Scanned with OKEN Scanner

zat prin microscopie electronică structura neuronilor din cortexul somatosenzitiv. Principalele modificări observate sînt :

— grupările paralele de cisterne ale reticulului endoplasmatic rugos, caracteristice grupului martor, sînt dezorganizate la lotul experimental ;

— complexul Golgi şi lizozomii ocupă secţiuni mai mari în structura neuronilor de la lotul experimental ;

— numărul şi frecvenţa sinapselor axosomatice asimetrice sînt semnificativ mai mari la lotul experimental ;

— la lotul experimental ramificaţiile dendritice ocupă spaţii mai mici, numărul axonilor amielinici este semnificativ mai mare, comparativ cu lotul martor.

Autorii consideră că aceste modificări structurale duc la alterări ale proceselor de sinteză proteică, la scăderea ratei de utilizare a glucozei în stratul V al neocortexului. Aceste perturbări morfofuncţionale la nivel ultrastructural prezente în viaţa postnatală mult după încetarea acţiunii etanolului, explică retardarea mintală caracteristică cazurilor cu EFA.

4. Unele modificări biochimice şi funcţionale

Multiplele modificări structurale în diferite zone ale creierului, prezentate în acest subcapitol presupun modificări substanţiale în chimismul S.N.C., în procesele fizico-chimice care se desfăşoară în acest organ-ţintă al alcoolizării prenatale. O parte însemnată a acestor modificări se referă la substratul biochimic al funcţionării sinapselor, al transmiterii fluxului nervos. Acest substrat, în esenţă modificările complexului sistem al mediatorilor chimici, va fi discutat în capitolul „Posibilităţi etio-patogenetice". Alte modificări privind aspecte ale metabolismului proteic, ale acizilor nucleici etc. vor face subiectul capitolului „Efecte metabolice". Aci ne vom referi pe scurt, pe de o parte la o modificare biochimic decelabilă care este în strînsă legătură cu dezvoltarea structurilor (mielinizarea), pe de altă parte la unele rezultate electro-fiziologice care întregesc tabloul disfuncţiei cerebrale induse de etanol.

Druse şi Hofteig (1977) au urmărit la *şobolan* influenţa alcoolizării cronice asupra mielinizării, prin determinarea conţinutului creierului în diferite tipuri de mielină. Alcoolizarea s-a făcut prin regim lichid cu alcool 6,6%, realizînd o doză zilnică de 10 g/kg/zi, începînd cu 30 de zile înaintea şi pe toată durata gestaţiei. La 17, 24 şi 53 zile postnatal, animalele au primit injecţii intracerebrale cu leucină H3 şi glucoză C14. La 18 ore după injecţie mielina a fost izolată, purificată şi s-a determinat conţinutul ei proteic. Tipurile de proteine din mielină au fost separate prin electroforeză în gel de poliacrilamidă cu SDS. Toate aceste determinări au fost comparate cu lotul martor („alimentare-pereche"). La lotul alcoolizat, cantitatea de mielină din S.N.C. la 18 şi 25 zile a fost semnificativ crescută datorită mai ales fracţiunilor mielinice imature (grele). La 54 zile, cantitatea de mielină a S.N.C. a fost normală, însă cantităţile de mielină medie şi uşoară au fost semnificativ scăzute. Incorporarea de H^3 şi C^{14} a fost crescută la 18 şi 25 zile şi a descrescut la 54 zile. Ca atare, cantitatea şi rata sintezei subfracţiilor mielinice este anormală, compoziţia proteică

a acestora rămânînd însă normală. Rezultatele sugerează că alcoolizarea prenatală duce la încetinirea mielinizării.

Alţi autori au studiat influenţa nocivă a consumului matern de alcool asupra activităţii bioelectrice a creierului (electroencefalograma). Bergström şi colab. (1967) au studiat acest efect al alcoolizării la mame şi la feţi de cobai între zilele 57 — 65 ale gestaţiei după administrare de 30% etanol în soluţie salină, prin gavaj (5 g/kg). Nivelul sangvin atins a fost la animalele mamă 132—720 mg/100 ml iar la feţi de 39—439 mg/100 ml. S-au efectuat EEG la mame şi feţi la 15 minute înaintea administrării etanolului şi la 6, 12, 17, 24 minute după administrare. S-a observat că, la un nivel sangvin al etanolului de 100 — 150 mg/100 ml scade proporţia frecvenţelor înalte (somn uşor), la 200 — 250 mg/100 ml se remarcă o amplitudine scăzută a undelor delta şi apar zone plate (somn adînc), iar la un nivel sangvin de peste 400 mg/100 ml lipsesc undele, ceea ce corespunde stării comatoase. În cazul mamelor această situaţie se instalează la o concentraţie a alcoolului de 700 — 800 mg/100 ml. Autorii conchid că, etanolul influenţează negativ activitatea bioelectrică a creierului fetal şi că gradul de influenţare depinde de nivelul sangvin atins. De remarcat că, schimbările EEG se produc mult mai precoce la feţi decît la mame.

Barilyak şi colab. (1980) urmăresc schimbările în activitatea bioelectrică a creierului la *pui de şobolan* de o lună, după o alcoolizare maternă prenatală în tot cursul gestaţiei cu alcool 10 — 40% în apa de băut. Se observă modificări puternice ale activităţii bioelectrice, scăderi în amplitudine şi frecvenţă dependente de doza de etanol folosită.

Rezultate similare observă Mann (1975) la *feţi de oaie* de 121 — 138 zile de gestaţie, în urma administrării prin infuzie de etanol 9,75% în 5% dextroză (15 ml/kg corp), timp de o oră sau 2 ore. În primele 60 — 90 de minute după administrarea etanolului undele EEG arată scăderi în amplitudine şi frecvenţă.

5. Concluzii

Deşi în lucrările prezentate s-au folosit metode de alcoolizare variate, pe perioade de timp diferite, s-au lucrat cu specii şi linii diferite, urmărindu-se efectul negativ al expunerii la etanol în diverse regiuni ale creierului, cu diverse metode, rezultatele obţinute demonstrează că etanolul vatămă structurile S.N.C. în tot cursul gestaţiei şi chiar după naştere la toate speciile de animale folosite.

Gradul de afectare depinde de perioada în care se face alcoolizarea, de nivelul sangvin al alcoolului şi de momentul controlului efectelor.

Deoarece etanolul difuzează rapid prin membranele celulare nu există o regiune a S.N.C. impermeabilă la etanol. Distribuţia etanolului în S.N.C. este în funcţie de conţinutul de apă. Ca atare, la feţi, alcoolul tinde să se concentreze în S.N.C. mai ales în substanţa cenuşie (mai bogată în apă), din telencefal (cortexul vizual, hipocamp nucleul caudat), cerebel (nucleul dinţat, fastigial) şi nucleii geniculaţi laterali (Abel, 1980).

Principalele efecte evidenţiate în lucrările amintite sînt :

— microencefalie ;
— retardări ale dezvoltării în diferite zone ale creierului ;

Scanned with OKEN Scanner

— descreşterea numărului de celule nervoase;

— întîrzieri şi dezorganizări ale stratigenezei;

— alterări ale structurilor dendritice şi axonice cu afectarea interconexiunilor neuronale (sinaptogeneză);

— întîrzieri ale mielinizării, însoţite de deficienţe de coordonare motorie;

— modificări patologice ale activităţii bioelectrice a creierului.

Important de subliniat este faptul că marea majoritate a modificărilor fine apar în absenţa unor malformaţii morfologice macroscopice. De fapt, malformaţiile majore ale S.N.C. au fost detectate în puţinele cazuri umane autopsiate (vezi subcapitolul „Sindromul anatomo-clinic") şi nu ele reprezintă substratul morfologic al numeroaselor simptome neuro-psihice şi comportamentale dezvoltate sub acţiunea alcoolizării prenatale. Rezultatele investigaţiilor morfologice experimentale sugerează că, acest substrat este reprezentat de multiple variante ale unor modificări structurale fine, doar microscopic sau electronoptic decelabile.

VI. MODIFICĂRI EXPERIMENTALE ALE COMPORTAMENTULUI

1. Teratologia experimentală comportamentală

În capitolul „Sindromul anatomo-clinic" s-au analizat pe scurt principalele efecte comportamentale, neuro-psihice, care apar drept o componentă frecventă, de mare importanţă a EFA. În patologia prenatală experimentală, studiul postnatal al comportamentului, al modificărilor comportamentale induse de diferiţi factori nocivi prenatali are o istorie relativ scurtă. Totuşi, s-a elaborat în ultimele trei decenii * un arsenal impresionant de metode care permite determinarea multilaterală a diferitelor efecte patologice comportamentale. Nu este scopul nostru de a analiza pe larg acest capitol, de fapt nou, al teratologiei experimentale (pentru cei interesaţi recomandăm consultarea unor lucrări de sinteză: Barlow şi Sullivan (1975); Rodier (1979); Hutchings (1983); Jensh (1983).

Totuşi, pentru a înlesni urmărirea prezentării, am dori să „inventariem" succint principalele metode folosite pînă în prezent în cercetările de teratologie experimentală a comportamentului, ca apoi să analizăm situaţia — din acest punct de vedere — în domeniul care ne preocupă. Vom include în acest „inventar" nu numai metodele de control care se referă strict la diferitele aspecte ale comportamentului propriu-zis ci şi principalele criterii (şi metode) de apreciere a gradului de dezvoltare fizică, neuro-musculară, sexuală etc. Aceasta pentru că şi cercetările tangente vizează paralel şi aproape constant controlul ambelor „compartimente".

* Termenul de „teratologie comportamentală" a fost introdus de Werboff şi colab. (1962, citaţi de Hutchings, 1963) care au publicat primele lucrări în care s-au evidenţiat efectele comportamentale postnatale după administrarea de medicamente psihotrope la femele de şobolani gravide.

Scanned with OKEN Scanner

2. Criterii de maturizare şi teste comportamentale

În cele ce urmează redăm succint pe baza datelor lui Barlow şi Sullivan (1975); Rodier (1979); Coyle şi colab. (1980); Jensh (1983) criteriile şi metodele folosite în experienţele pe rozătoare de laborator, cu precădere pe şobolani (fără pretenţia de a fi exhaustivi).

1. *Criterii de maturizare*

— detaşarea pavilionului urechii şi deschiderea orificiului auditiv	— ziua 19
— erupţia dinţilor incisivi superiori	— „ 11
— erupţia dinţilor incisivi inferiori	— „ 13
— deschiderea ochilor tuturor feţilor unei mame	— „ 16
— coborîrea testiculelor	— „ 25
— apariţia blănii	— „ 17
— deschiderea vaginului	— „ 30

2. *Criterii ale dezvoltării fizice şi ale reflexelor elementare neuro-musculare :*

— ridicarea capului	— începe la 2 zile, slăbeşte ulterior şi revine la 10 zile;
— ridicarea membrelor anter. şi a umărului	— începe la sfîrşitul săptămînii 1;
— ridicarea membrelor poster. şi a bazinului	— în a 2-a jumătate a săptămînii 2;
— mişcare circulară	— în primele zile după naştere, prin mişcarea membrelor anterioare nesecundate de cele poster. (mai mult de 180°);
— mişcare tîrîş	— de la început săpt. 2 (înaintare fără ridicarea corpului);
— mers normal	— de la 12 zile în sus;
— ridicare pe membrele posterioare	
— redresarea pe o suprafaţă plană	— revenire în poziţie normală după întoarcere pe spate — curînd după naştere (?)
— redresare în aer	— cădere de la 30 cm cu spatele în jos, revenire în aer la poziţia normală;
— evitarea căderii	— pus la marginea unei platforme cu botul şi membrele anterioare depăşind marginea;
	— retragere sau mişcare laterală (5");
— geotactism negativ	— pe un plan înclinat cu 25° se roteşte cu 180° (cu capul în sus) şi se caţără în 30";

Scanned with OKEN Scanner

— cățărare pe o plasă de sîrmă	— membrele poster. și coada în apă rece cățărare în 30" (de la z. 10);
— menținere pe un plan înclinat	— control la 16 zile;
— menținere pe o placă rotativă	— control la 20 zile;
— prinderea unei baghete de sticlă	— între z. 4 și 9 postnatal;
— apropierea de masă cu capul în jos, ținut de coadă — extensia labelor anter. și ridicarea capului	— începînd cu 15 — 16 z. postnatal
— testul „introducerii botului"	— animalul se introduce într-o cameră obscură, izolată sonic, cu un orificiu pe o latură, de care este atașat un dispozitiv de numărătoare fotoelectric care reacționează la introducerea botului în orificiu;
— testul „introducerii capului"	— animalul se introduce într-un container cu 4 orificii pe fund, prevăzute cu un cilindru cu hrană, sursă de lumină etc. și un dispozitiv de numărătoare fotoelectric care reacționează la introducerea capului în orificii.

3. *Comportament spontan complex* (neuro-motor)

— testul „cîmp deschis"	— test pe larg folosit atît la animale adulte cît și la tineret după înțărcare; constă în esență din înregistrarea (de obicei fotoelectrică) a activității (deplasări, urinare, defecație, adulmecări etc.) pe un plan delimitat și împărțit în sectoare circulare, pătrate etc; se fac mai multe testări zilnice de cîte 15';
— test complex de comportament	— observarea comportamentului unui animal introdus într-o cușcă străină (explorarea celorlalte animale, „acostarea" masculilor, autocurățire la ambele sexe, scărpinare la masculi);
— test de agresivitate	— observații în legătură cu agresiunea și lupta dintre doi masculi (perioada de „latență" a atacului, durata luptei etc.);
— test de comportament sexual și de comportament lordotic cu masculi	— se controlează pe de o parte numărul și durata montelor normale, a intromisiei și ejaculării, pe de altă parte poziția de lordoză în „montă" cu un mascul viguros;

4. *Comportament impus* (forţat)

Testele comportamentale din acest grup reprezintă de fapt încercări ale posibilităţilor de a reacţiona la stimuli externi precum şi de adaptare, de învăţare ale S.N.C., ale mecanismelor legate de inhibiţia internă (Pavlov).

— Reacţie la zgomot — stimul acustic (110 dB, 8kHz) repetat, la animale adulte

Teste de orientare şi alegere (de învăţare) : schimbări în comportament pe baza unei experienţe premergătoare ; motivaţia poate fi legată de termoreglare, foame, sete, emoţie, durere etc. ;

— testul Hebb-Williams — „rezolvarea" unor probleme de trecere prin bariere pentru obţinerea hranei ;

— discriminare vizuală şi tactilă — intrare posibilă în două spaţii diferite din punct de vedere vizual şi tactil :
a) se determină preferinţa spontană ;
b) hrana se oferă în spaţiul nepreferat ;
c) la 3 săpt. — controlul persistenţei reflexului ;
d) antrenare pentru intrare în spaţiul drept sau stîng indiferent de calităţile lor vizuale sau tactile (la 110 zile postnatal) ;

— evitarea activă a unei acţiuni cu urmări negative — animalul evită alegerea unei soluţii de clorură de litiu ;

— alegerea T (T-maze) — animalul este pus în situaţia să aleagă între două căi, una din care îl duce de exemplu — la hrană. „Antrenamentul" se poate începe în general de la vîrsta de 24 zile (la şobolan) şi se stabileşte un procentaj-normă (de ex. 85% alegeri corecte). Testul se execută după infometare de 24 ore. Într-una din variante, animalul este forţat să înnoate pentru a scăpa din apă, într-alta „ţinta" corectă diferă de cea incorectă prin culoare sau luminozitate (s-au elaborat de altfel o serie de variante mai mult sau mai puţin complicate) ;

— evitarea unui şoc (electric) — evitarea se cuplează de obicei cu un stimul condiţionat (lumină sau/şi sunet). În variantele „pasive" animalul este „pedepsit" cu

șoc pentru un anumit comportament și după antrenament nu-l mai arată; la cele „active" alege, după antrenament, partea fără șoc (de pildă într-un „T-maze") Pentru controlul posibilităților de inhibiție (response inhibition) după elaborarea situației standard, aceasta se poate inversa și se controlează timpul în care animalul se adaptează la noua situație.

Trebuie precizat că exemplificările de mai sus sînt continuu completate de noi variante de testare comportamentală, adaptate de autori la scopurile concrete ale experimentului în cauză. Prin aceasta, dar și prin testele existente și folosite în mod curent, controlul experimental al comportamentului a devenit într-adevăr un nou domeniu de cercetare nu numai în patologia prenatală dar și în patologia experimentală în general.

3. Modificări de maturizare și de comportament în EFA experimentală

Există un număr mare de lucrări care, fie ca scop principal, fie pe lîngă alte probleme investigate, controlează anumite aspecte ale comportamentului la puii animalelor alcoolizate în timpul gestației. Pentru a înlesni o vedere sinoptică, de ansamblu a problemei redăm în tabelul 24 (vezi la sfîrșitul subcapitolului) unele date esențiale ale acestor cercetări. Trebuie remarcat, că atît în cazul experiențelor vizînd studiul efectului etanolului cît și în alte experiențe de comportament, se preferă aplicarea unei baterii de teste pentru a obține o introspecție mai complexă. Pe de altă parte, din datele sintetizate în tabel se remarcă unele caracteristici ale experimentării de pînă în prezent, și anume:

— animalul de preferință aproape absolută este șobolanul;
— felul și aspectele cantitative ale administrării de etanol sînt foarte diferite;
— nivelul sangvin al etanolului a fost determinat doar în puține din lucrările citate;
— s-au folosit metodici variate pentru a controla diferite aspecte ale maturizării și ale comportamentului;
— cu toată diversitatea metodologică, din rezultate (care reprezintă doar o parte a cercetărilor efectuate) se desprind unele constatări generalizabile sau quasi generalizabile privind efectul alcoolizării prenatale:

1) retardarea maturizării fizice, sexuale, a coordonării neuro-musculare;
2) hiperactivitate, care pare să scadă odată cu înaintarea în vîrstă;
3) scăderea performanțelor legate de învățare și memorie;
4) scăderea eficienței proceselor de inhibiție internă.

Scanned with OKEN Scanner

În legătură cu ultimele două constatări trebuie subliniat că ele sugerează participarea hipocampului. Tabelul 23, reprodus parțial după Abel (1985), arată importante similitudini dintre efectele comportamentale cauzate de consumul de alcool matern și de disfuncția hipocampului.

Tabelul 23

Comparația influenței alcoolizării prenatale și a disfuncției hipocampului asupra comportamentului (parțial după Abel, 1985)

Comportament	Alcoolizare	Disfuncția hipocampului	Efect similar
Evitare pasivă	perturbă	perturbă	+
Evitare activă	perturbă	facilitează	−
Învățarea alegerii	perturbă	perturbă	+
Testul Hebb-Williams	perturbă	perturbă	+
Învățarea inversiunii	perturbă	perturbă	+
Alternare spontană	perturbă	perturbă	+
Activitate locomotorie	intensifică	intensifică	+

O lucrare a lui Bond (1981) ridică o problemă legată de învățare, memorie și inhibiție internă. De fapt, ar fi vorba despre un caz special al selectării unor animale de experiență cu sensibilitate sau lipsă de sensibilitate față de anumiți factori exogeni, ceea ce se poate manifesta și prin diferențe în efectele comportamentale. Lucrînd pe două linii de șobolan astfel selectate pentru reacții intense sau slabe de evitare a unor acțiuni nocive, autorul subliniază dependența efectului alcoolizării, de linia folosită: linia cu reactivitate puternică n-a fost influențată de etanol, pe cînd la cealaltă linie reacția comportamentală a slăbit.

După cum s-a văzut din subcapitolul precedent, unele din aceste fenomene negative observate încep să obțină un substrat morfologic (parțial și incipient) în rezultatele cercetărilor morfologice ale S.N.C. efectuate la produșii de concepție ai animalelor alcoolizate. Pe de altă parte, dacă comparăm modificările enumerate mai sus cu modificările maturizării și comportamentale constatate la om, sub acțiunea consumului de alcool în timpul sarcinii sau/și înaintea acesteia, putem constata o suprapunere (parțială). Evident, extrapolarea trebuie făcută și aici cu precauția necesară dar, paralelismul modificărilor este prea evident pentru a nu fi remarcat. Avîndu-se în vedere caracterul complex și multilateral al investigațiilor (se folosesc în general multiple teste de maturizare și comportamentale), tabloul modificărilor posibile devine și el din ce în ce mai complex.

În ceea ce privește relația modificărilor comportamentale ale animalelor cu celelalte modificări din cadrul EFA, revizuirea literaturii accesibile, aferente arată că, în majoritatea lucrărilor legate de comportament, *nu se menționează* observațiile privind sindromul morfologic embriofetal, autorii concentrîndu-se doar asupra aspectelor comportamentale sau de maturație neuromotorie. Dacă luăm în considerare cele cîteva lucrări în care pe lîngă testele comportamentale se menționează și alte observații, se poate reține, odată cu modificările comportamentale și scă-

Tabelul 24

Teste de comportament la animalele alcoolizate prenatal

Test	Animal	Alcoolizare	Efect	Autori
1	2	3	4	5
1. *Criterii de maturizare*				
Deschiderea vaginului	șobolan	?	retardare	Tittmar, 1977
	”	?	retardare	Bogan și Randall, 1979
Deschiderea ochilor	”	4,25 g/kg etanol 2×/zi, per os; de-a lungul gest.	retardare	Martin și colab., 1978
	”	8,5% (v/v) etanol în regim lichid; de-a lungul gest.	retardare	Sheywitz și colab., 1979
	”	35% CDE, etanol în regim lichid; de-a lungul gest.	retardare	Lee și colab., 1980
	”	7,5% (v/v) etanol în apa de băut	retardare	Ivasaki și colab., 1982
	”	37% CDE, 10% etanol în regim lichid; de-a lungul gest.	retardare	Cogan și colab., 1983
	șoarece	10% (v/v) etanol în apa de băut îndulcită; de-a lungul gest. + 14 z. postnatal	retardare	Yanai și Ginsburg, 1977
Detașarea pavilionului urechii și deschiderea orificiului auditiv	șobolan	4,5 g/kg etanol; de-a lungul gest.	retardare	Martin și colab., 1978
	”	7,5% etanol în apa de băut; în z. 1—17 de gest.	retardare	Ivasaki și colab., 1982
	”	37% CDE, 10% etanol în regim lichid; de-a lungul gest.	retardare	Cogan și colab., 1983
Apariția blănii	”	idem	retardare	idem
Erupția dinților incisivi	șobolan	20% etanol în apa de băut (cu 1% zaharină) 2×/zi s.c. 500 mg/kg etanol 10%; de-a lungul gest.	fără modif.	Martin și colab., 1977

Tabelul 24 (continuare)

1	2	3	4	5
2. *Criterii ale dezvoltării fizice şi ale reflexelor elementare neuro-musculare :*				
Ridicarea capului	şobolan	etanol i.v. între z. 5—18 gest.	retardare	Demers şi Kirouac, 1978
Ridicarea membrelor ant. şi a umărului	”	idem	retardare	idem
Ridicarea membrelor post. şi a bazinului	”	idem	retardare	idem
Mişcare circulară	”	idem	fără modif.	idem
Mişcare tiriş	”	idem	fără modif.	idem
Mers normal	”	idem	retardare	idem
Ridicare pe membrele post.	”	idem	fără modif.	idem
	”	8% etanol de la 16 z. — 4 luni; 16% etanol de la 4 luni pînă la împerechere şi de-a lungul gest.	retardare	Hård şi colab., 1985
Redresare pe o suprafaţă plană	”	35% CDE, etanol în regim lichid; de-a lungul gest.	retardare	Lee şi colab, 1980
	”	7,5% (v/v) etanol în apa de băut între z. 0—17 gest.	fără modif.	Ivasaki şi colab., 1982
	”	37% CDE, etanol 10% în regim lichid de-a lungul gest.	avans faţă de martori (hiperactivitate)	Cogan şi colab., 1983
	”	8% etanol de la 16 z. —4 luni; 16% etanol de la 4 luni pînă la împerechere şi de-a lungul gest.	retardare	Hård şi colab., 1985
Redresare în aer	şobolan	etanol i.v. între z. 5—18 gest.	retardare	Demers şi Kirouac, 1978
	”	8% etanol de la 16 z. —4 luni; 16% etanol de la 4 luni pînă la împerechere şi de-a lungul gest.	retardare	Hård şi colab., 1985

Tabelul 24 (continuare)

1	2	3	4	5
Evitarea căderii	șobolan	8,5% etanol (v/v) în regim lichid, înaintea și de-a lungul gest.	retardare	Shaywitz și colab., 1979
	,,	7,5% etanol (v/v) în apa de băut, între z. 0—17 gest.	fără modif.	Ivasaki și colab., 1982
Geotactism negativ	,,	8,5% etanol (v/v) în regim lichid înaintea și de-a lungul gest.	retardare	Lee și colab, 1980
	,,	7,5% etanol (v/v) în apa de băut, între z. 0—17 gest.	fără modif.	Ivasaki și colab., 1982
Reflexul prinderii	,,	37% CDE, etanol 10% în regim lichid de-a lungul gest.	avans în favoarea animalelor alcooliz.	Cogan și colab., 1983
Testul extensiei labelor ant. și ridicării capului	,,	idem	fără modif.	Cogan și colab., 1983
Testul „introducerii botului"	,,	11,7%, 23,3%, 35% CDE, etanol în regim lichid de-a lungul gest.	frecvența crește	Riley și colab., 1979
	,,	3,5 g/kg din 15% etanol, gavaj 2×/zi z. 11—21 gest.	frecvența crește	Abel, 1986
Testul „introducerii capului"	,,	11,7% 23,3%, 35% CDE, etanol în regim lichid de-a lungul gest.	frecvența crește (indiferent de stimulul vizual)	Riley și colab., 1979
Cățărare pe o plasă de sîrmă	,,	35% CDE etanol în regim lichid, de-a lungul gest.	întîrzierea reacției	Lee și colab., 1980
Menținere pe un plan înclinat	șobolan	4—6 g/kg etanol/zi gavaj de-a lungul gest.	cad la înclinație mai mică	Abel și Dintcheff, 1978
	,,	12,5% (v/v) etanol i.p. (1,25 g/kg)	idem	Hollstedt și colab., 1980
Testul înotului	șobolan	35% CDE, etanol în regim lichid de-a lungul gest.	întîrzierea înotului de tip adult	Spohr, 1987

Tabelul 24 (continuare)

1	2	3	4	5
		3. *Comportament spontan complex*		
Testul „cîmp deschis" control la 40—50 z.p.n.	șobolan	6,5% etanol în regim lichid de-a lungul gest.	hiperactivitate	Bond și Giusto, 1976
idem control la 28—56 z. resp. la 112 z. p.n.	”	idem	hiperactivitate resp. fără diferență	Bond și Giusto, 1977
idem control la 75 z.p.n.	”	2 g/kg etanol, gavaj de-a lungul gest.	fără modif.	Abel și York 1979
idem control la 63—64 z.p.n.	”	6% (v/v) etanol în regim lichid cel puțin 4 săpt. înaintea împerecherii pînă la z. 18 gest.	hiperactivitate	Fernandez și colab., 1983
idem control la 31—32 sau 53—54 z.p.n.	”	8 g/kg etanol prin gavaj z. 10—14 gest.	hiperactivitate	idem
idem control la 51 z.p.n.	”	etanol crescînd pînă la 10 g/kg de-a lungul gest. pînă la 21 z. după întărcare	fără modif.	Maloney și Leonard, 1984
idem control?		8% etanol de la 16 z.—4 luni; 16% etanol de la 4 luni pînă la împerechere și de-a lungul gest.	masculii la fel de activi ca femelele (retardarea masculiniz.)	Hård și colab., 1985
Agresivitate	șoarece C B1/10Bg și DBA/1Bg	10% etanol în apa de băut, 1 lună înaint. împerech. și de-a lungul gest. + 14 z. după naștere (cu martori tratați doar prenatal)	trat. prenat: fără efect; trat. p.n.: crește agresivitatea	Yanai și Ginsburg 1977
Test complex de comportament (activitate)	șobolan	10% etanol în apa de băut, 2 săpt. înaintea împerecherii și de-a lungul gest.	„explorare" prelungită, „acostare" mai activă, autocurățire și scărpinare mai slabă	Cutler și colab., 1979

Tabelul 24 (continuare)

1	2	3	4	5
		4. *Comportament impus* (forțat)		
Reacție la zgomot	șobolan	20% etanol în regim lichid (4 g/kg), gavaj, z. 6—20 gest.	reacție mai intensă la stimul	Anandam și colab., 1980
	”	8% etanol de la 16 z.—4 luni; 16% etanol de la 4 luni pînă la împerechere și de-a lungul gest.	slăbirea reacției	Hârd și colab., 1985
Testul Hebb—Williams	”	35% etanol, CDE în regim lichid, de-a lungul gest.	fără diferențe	Bond și Giusto, 1978
Discriminare vizuală și tactilă	”	35% etanol, CDE în nutrient solid și apă de-a lungul gest.	retardarea discriminării	Means și colab., 1981
Evitarea activă a unei acțiuni cu urmări negative (aversive)	”	32—8% CDE în regim lichid de-a lungul gest.	consum fără aversiune	Riley și colab., 1979
Învățarea aversiunii față de gust	”	35% CDE în regim lichid, între z. 6—20 gest.	slăbirea aversiunii	Driscoll și colab., 1985
	”	35% CDE în regim lichid, între z. 6—20 gest.	slăbirea aversiunii	Riley și colab., 1984
Evitarea activă a șocului la semnal acustic, săritură din camera cu șoc în cea fără	”	15% etanol în apa de băut, 4 luni înaintea împerecherii (întrerupere la împerechere)	fără diferențe semnificative	Auroux, 1973
Evitarea unui șoc prin alegerea căii fără risc	”	4—6 g/kg etanol, gavaj, de-a lungul gest.	la 6 luni p.n. scade capacit. de evitare	Abel, 1979
Evitarea unui șoc prin intrare în brațul luminos al unui dispozitiv T-maze	șobolan	1—2 g/kg etanol, gavaj, de-a lungul gest.	fără diferențe	Abel, 1978
Evitarea unui șoc electric cuplat cu stimulul condiționat (acustic)	”	35% CDE în regim lichid, de-a lungul gest.	efect inhibant	Bond și Giusto, 1977

Tabelul 24 (continuare)

1	2	3	4	5
Evitarea unui şoc prin intrare în braţul fără risc a unui dispozitiv T-maze	şobolan	35—17,5% CDE, în regim lichid de-a lungul gest.	efect inhibant	Lochry şi Riley, 1980
Evitarea şocului într-un dispozitiv T-maze prin intrare într-un braţ fără şoc —ulterior adaptare la situaţie inversă	”	35—17,5% CDE, în regim lichid de-a lungul gest.	efect inhibant	Riley şi colab., 1979
Evitarea şocului (activ), animalul intră la semnal în partea fără risc a dispozitivului la 65 z. p.n.	”	1—2 g/kg etanol 2×/zi gavaj în z. 10—14 gest.	fără modif.	Caul şi colab., 1979 —citaţi de Abel, 1981
	”	3 g/kg etanol 2×/zi, gavaj în z. 10—14 gest.	efect stimulant+(creşterea activit. motorie)	Abel, 1981
	”	3 g/kg etanol 2×/zi gavaj în z. 10—14 gest.	efect stimulant	Osborne şi colab., 1980 —citaţi de Abel, 1981
Evitarea pasivă a şocului	”	32—8% CDE, în regim lichid de-a lungul gest.	efect inhibant (mai multe erori)	Riley şi colab., 1979
	”	35—17,5% CDE în regim lichid de-a lungul gest.	efect inhibant (mai multe erori)	Lochry şi Riley, 1980

derea greutăţii la naştere şi mortalitatea crescută. În nici unul din studii nu se menţionează existenţa unor malformaţii externe. Astfel, ţinînd cont şi de părerea exprimată de Abel (1982) se pare că nu există un paralelism între gravitatea modificărilor induse de alcoolizarea experimentală şi efectele comportamentale variate, prezente. Dealtfel şi din investigaţiile privind EFA uman, se desprinde o constatare similară.

Pe lîngă modelele de testare comportamentale care vizează decelarea efectului alcoolizării prenatale asupra maturizării, dezvoltării fizice, asupra reflexelor elementare neuro-musculare şi asupra comportamentului spontan şi impus, există încercări de-a cunoaşte efectul alcoolizării prenatale materne asupra efectului postnatal al consumului sau administrării de etanol. Raportat la om, aceste investigaţii pot furniza indicaţii privind riscul dependenţei alcoolice resp. comportamentul faţă de consumul de băuturi alcoolice la descendenţii unor mame alcoolice (sau cu consum de băuturi intragestaţional).

Randall şi colab. (1983, citaţi de Middaugh şi Ayers, 1988) constată a şoarecii expuşi prenatal alcoolizării, un consum crescut de etanol în

condițiile alegerii dintre apă și etanol (pînă la 3 săptămîni după înțărcare). În schimb, Bond și DiGiusto (1976a) găsesc că, la șobolani, o asemenea atitudine față de etanol poate să se extindă pînă la maturitate. Deosebit de interesante sînt unele experiențe în care se controlează efectul alcoolizării asupra unor efecte farmacologice, interoceptive postnatale ale etanolului. Astfel, Abel și colab. (1981) au găsit la șobolani adulți expuși prenatal alcoolizării un răspuns hipotermic diminuat față de etanol. Rezultatele publicate de Taylor și colab. (1981, citați de Middaugh și Ayers, 1988) arată, în schimb, în privința efectului sus menționat, o exacerbare a răspunsului hipotermic (rezultat contradictoriu probabil din cauza unor diferențe de procedură experimentală). În experiențele lui Middaugh și Ayers (1988), la șoareci adulți alcoolizarea prenatală induce atît o scădere a posibilității de a discrimina între prezența și absența etanolului în hrana lichidă, cît și o scădere a influențării de către administrarea de etanol i.v. a acestei discriminări (efect interoceptiv).

După cum reiese din cele cîteva date citate mai sus, alcoolizarea prenatală pare să scadă sensibilitatea față de etanol. Extrapolînd (preliminar) la om, apare în mod evident posibilitatea, ca la descendenții unor mame cu anamneză intragestațională alcoolică, mai „rezistenți" la consumul de băuturi, riscul EFA în a doua generație să fie crescut!

Pe lîngă diferitele teste comportamentale care au stabilit, la animale tinere, o serie de perturbări datorite consumului matern și patern de alcool, există un număr de investigații privind schimbări ale comportamentului animalelor adulte sub influența aceleiași noxe. Principalele date, astfel obținute au fost sintetizate recent de Riley (1990). Ele se referă la următoarele aspecte:

— *Hiperactivitatea.* În testul „cîmp deschis" obișnuit reacția de de hiperactivitate scade cu vîrsta (Bond, 1981, citat de Riley, 1990). Dacă însă se recurge la o „declanșare" farmacologică suplimentară (Means și colab., 1984, citați de Riley, 1990) hiperactivitatea apare. Dealtfel, reacția reapare spontan și la animalele bătrîne.

— *Alte reacții comportamentale complexe:* S-au decelat la animale adulte diferențe dintre martori și animalele alcoolizate prenatal: în condițiile testului de reacție complexă (scărpinat, lins etc.) la ambianță schimbată, cu „declanșarea" prin înot scurt în apă de 25°C (Hannigan și colab., 1987, citat de Riley, 1990); cu testul șocului intermitent urmat de reacția corticosteroidă (Nelson și colab., 1985 citați de Riley, 1990).

— S-au observat *modificări fine ale mersului* (scurtarea pașilor, asimetrie etc.) la animale alcoolizate prenatal (Hannigan și Riley, 1989, citat de Riley, 1990).

— *Animalele adulte prenatal alcoolizate răspund mai slab sau în exces la diferite teste de comportament impus, ca cele de evitare, de memorie spațială, de lateralitate a reacției ș.a.* (Zimmerberg și Riley, 1988; Gianoulakis, 1990 ș.a. citați de Riley, 1990).

Datele de mai sus atestă că, în condiții experimentale, alcoolizarea prenatală poate avea efecte prelungite, tardive (în privința situației la om, vezi capitolul „Aspecte epidemiologice").

Scanned with OKEN Scanner

POSIBILUL EFECT AL CONSUMULUI PATERN DE ALCOOL

Am amintit în capitolul introductiv că, la începutul preocupărilor sistematice privind efectul nociv presumptiv prenatal al consumului de etanol, o parte însemnată a studiilor s-a referit la rolul alcoolizării paterne. Începînd însă cu primele semnalări experimentale iar pe urmă clinico-anatomice fundamentate ale riscului real la om, majoritatea absolută a investigațiilor s-au referit și se referă în continuare la efectul alcoolizării materne. Totuși, întîi sporadic iar pe urmă din ce în ce mai insistent, se abordează din nou posibilitatea influenței paterne în dezvoltarea EFA. Aceste cercetări se bazează printre altele pe datele privind efectul alcoolismului, a consumului de băuturi alcoolice asupra homeostaziei hormonale în organismul mascul precum și pe unele date privind efectul mutagen asupra gametogenezei și gameților masculini. În cele de mai jos redăm datele esențiale în această privință, grupate după cum urmează :

1) efectul etanolului asupra hormonilor sexuali și gameților (gametogenezei) la masculi (date experimentale și la om) ;

2) efectul mutagen al etanolului în gametogeneza masculină ;

3) efectul alcoolizării sau consumului de alcool patern asupra dezvoltării prenatale (date experimentale și la om).

1. Acțiune asupra hormonilor sexuali și gameților (gametogenezei) la masculi

Pe lîngă multiplele sale efecte morfofuncționale nocive, alcoolismul, consumul de alcool, are o influență demonstrabilă asupra sferei sexuale (angrenajul hormonal, gametogeneza etc.) la bărbați. Astfel, sînt cunoscute simptomele acestei influențe ca hipogonadism, atrofia testiculară, ginecomastie, impotență, pierderea libidoului, slabe pilozități în regiunea pubiană, dimensiuni reduse ale prostatei etc. (Van Thiel și colab., 1974 ; 1978 ; Cicero și Badger, 1977 ; Klassen și Persaud, 1979 ; Marks, 1981). Ejaculatul poate fi oligospermic sau chiar azoospermic, testiculele fiind micșorate iar epiteliul germinal redus, cu diametrul redus al tubilor seminiferi și fibroză peritubulară (celulele Leydig rămînînd normale) (Lester

și Van Thiel, 1977 ; Van Thiel și colab., 1975 — citați de Obe și Ristov, 1979). Dealtfel, încă din prima jumătate a secolului trecut Rösch (1837) a constatat degenerarea testicolelor la alcoolici.

Unele investigații endocrinologice efectuate (Van Thiel și colab., 1978) au sugerat un efect cu punctul de atac atît central (hipotalamic și hipofizar) cît și periferic. Astfel, s-a constatat creșterea nivelului de fond al gonadotropinelor serice (LH și FSH) odată cu scăderea nivelului testosteronului (gonadic sau hepatic-gonadic). Reacția de producere al LH la LRF exogen (factor hipotalamic declanșant al producției hipofizare de LH) este scăzută (cu cca. 50%). Aceste constatări se referă aproximativ în egală măsură la consumul cronic de alcool sau la intoxicația alcoolică acută. Alte cercetări în schimb (pentru citate vezi Cicero și colab., 1978) nu au arătat o scădere substanțială a gonadotropinelor (LH și LSH) la alcoolici. Situația a rămas deci contradictorie și neclară.

Aceste observații la om au fost și sînt extinse printr-un număr de studii experimentale care, printre alte constatări (morfologice și fiziologico-biochimice) au relevat o serie de date privind efectul alcoolului etilic asupra constelației hormonilor sexuali masculini și asupra aparatului genital masculin *. Astfel, Cicero și colab. (1977, 1978, 1979) au studiat efectul alcoolizării experimentale cronice sau acute (la șobolani Sprague-Dawley) încercînd să deslușească hormonul prin care se induce hipogonadismul. Scăderea nivelului sangvin al testosteronului constatată atît la om cît și la animale de experiență (Lloyd și Williams, 1948; Coppage și Cooner, 1965 ; Galvaro-Teles și colab., 1973 ; Badr și Bartke, 1974 ; Mendelson și Mello, 1974 ; Dotson și Robertson, 1975 ; Van Thiel și colab., 1975 — citați de Cicero și colab., 1978) ar putea fi indusă pe două căi : a) blocajul sintezei, eliberării și intensificarea metabolizării hormonului ; b) depresia părții hipotalamo-hipofizare a axei hipotalamo-hipofizo-gonadale (HPG). Pentru prima posibilitate — la alcoolici cronici — pledează multiple observații (Cicero și colab., 1978). Mai mult decît atît, conversiunea testosteronului în androgeni mai activi este stimulată (Chopra și colab., 1973 ; Gordon și colab., 1975 ; Pentikainen și colab., 1975 ; Van Thiel și colab., 1975 ; Green și colab., — citați de Cicero și colab., 1978). Trebuie menționat că ficatul joacă un rol important în aceste efecte. După Rubin și colab. (1976, citați de Chen și Smith, 1979) alcoolizarea dublează la masculi activitatea enzimei 5-α — reductază în microsomii hepatici, ceea ce pledează în favoarea metabolizării intensificate. Față de aceste date obținute pe animale adulte, la noi-născuți (șobolani), alcoolizarea prenatală nu modifică — în area preoptică a hipotalamusului — activitatea enzimelor 5-α — reductază și aromatază (răspunzătoare pentru metabolizarea testosteronului (Kelce și colab., 1990). În schimb, alcoolizarea prenatală reduce semnificativ în perioada neonatală activitatea enzimei 17 α — hidroxilază, cu rol în sinteza testosteronului. Ulterior, această perturbare enzimatică revine la normal, efectul inițial, demasculinizant (cu tulburarea comportamentului sexual) persistînd (Kelce și colab., 1989).

* Datele din literatura mai veche, dinaintea anilor '60 au fost analizate într-o lucrare anterioară din laboratorul nostru (Șandor și Elias, 1966).

În mod normal, scăderea nivelului sangvin al testosteronului declanşează (printr-un mecanism feed-back) o creştere însemnată a nivelului hormonului luteinizant (LH) — dacă partea hipotalamo-hipofizară a axei funcţionează normal. O serie de investigaţii citate de Cicero şi colab. (1978) au constatat că, la om şi la animale, în urma alcoolizării cronice, nivelul sangvin al gonadotropinei (LH) rămîne nealterat (Van Thiel şi colab., 1974, 1975, 1976; Mowat şi colab. 1976; Wright şi colab., 1976). Există însă şi unele date care atestă scăderea (Guerri şi colab., 1984) sau chiar creşterea nivelului LH (Fry şi colab., 1977) în aceste condiţii. După Cicero şi colab. (1978) situaţia se complică în cazul alcoolizării cronice cu o serie de factori adiţionali, ca efectul diferit al dozelor mari şi mici, leziunea hepatică, subnutriţia, tulburări psihice, abuz de alte droguri etc.

Într-o lucrare anterioară (Cicero şi Badgar, 1977) cu martori „alimentare-pereche", autorii incriminează chiar în mod hotărît subnutriţia ca factor care perturbă axa hipotalamo-hipofizară. Pentru a clarifica datele contradictorii, Cicero şi colab. (1978, 1979) controlează reacţia LH în condiţiile alcoolizării acute (i. p.) şi la animale castrate, unde axa hipotalamo-hipofizară este maximal activată. Din aceste experienţe rezultă clar scăderea nivelului LH odată cu scăderea nivelului testosteronic, deci se atestă punctul de atac al alcoolizării la nivelul axei hipotalamo-hipofizare. Dealtfel, şi la femele, acţiunea alcoolizării asupra axei hipotalamo-hipofizare pare să se manifeste, fiind una din posibilele mecanisme ale perturbării procesului de implantare (Checiu şi Sandor, 1981, 1982; Sandor şi colab., 1984). Recent, Salonen şi Huhtaniemi (1990) au raportat date noi privind mecanismul acţiunii discutate a etanolului. Fără a fi în contradicţie cu cele arătate mai sus, aceste date atestă pe de o parte că, sub acţiunea etanolului scade eliberarea (dar nu şi sinteza) hormonilor gonadotropi (LH şi FSH) de către hipofiză şi că, la nivel testicular, receptorii pentru LH ar fi îndeosebi vulnerabili. Ambele aceste constatări pot contribui la explicaţia nivelului scăzut al testosteronului sangvin şi testicular (constatat şi de autori).

După cum reiese din succinta discuţie de mai sus, problema — cu toate constradicţiile încă persistente, care necesită noi precizări experimentale — este în linii mari lămurită, scăderea nivelului testosteronului şi hipogonadismul consecutiv datorîndu-se acţiunii etanolului (sau a metaboliţilor săi?) asupra mai multor nivele ale axei hipotalamo-hipofizo-gonadice. Faptul că administrarea exogenă de hormon declanşator de producţie de LH (LHRH) readuce situaţia la normal (Cicero şi colab., 1979) după alcoolizare acută, indică o leziune primară hipotalamică. Merită menţionat că şi alte perturbări metabolice, cel puţin în parte hipotalamo-dependente, ca hiper-dar mai ales hipoglicemia (Lieber, 1975 citat de Klassen şi Persaud, 1979 ş.a.) sugerează acest efect al consumului de alcool.

Posibilitatea unei acţiuni directe asupra testicolelor (la nivelul celulelor Leydig) este atestată şi de rezultatele lui Van Thiel şi colab. (1974, citaţi de Van Thiel şi colab., 1978) care au arătat că, etanolul poate inhiba metabolizarea retinolului în retinal (vitamină A), proces esenţial pentru spermatogeneză (Leathem, 1970 citat de Obe şi Ristow, 1979). După Lester şi Van Thiel (1977, citaţi de Abel, 1982) ejaculatul alcoolicilor este oligospermic şi conţine mulţi spermatozoizi patologici.

Scanned with OKEN Scanner

Dealtfel modificările organelor genitale interne masculine sub acţiunea alcoolului, studiate, printre altele, în mod detaliat de Klassen şi Persaud (1979) arată şi ele un efect morfologic sesizabil al administrării cronice de etanol. Astfel, scade numărul spermatocitelor în preleptonema şi pahinema şi a spermatidelor creşte numărul spermatocitelor degenerate, scade numărul mitozelor şi apar celule multinucleate, gigante* precum şi multe celule descuamate în lumenul tubilor seminiferi. În schimb, interstiţiul, celulele Leydig nu arătau devieri de la aspectul normal (la nivelul de evidenţiere a microscopului de lumină). Pe lîngă testicole se găsesc şi în epididim fenomene degenerative, ca descuamarea epiteliului iar în veziculele seminale semne de atrofie. Diametrul şi greutatea testicolelor sînt şi ele micşorate (fapt constatat şi de alţii).

Klassen şi Persaud (1979) citează şi o serie de alte observaţii care atestă acţiunea alcoolului asupra gametogenezei şi spermatozoizilor. Astfel, Bouin şi Garnier (1900) au constatat că degenerescenţa epiteliului germinal sub acţiunea alcoolului are loc în sens invers cu spermatogeneza, primii afectaţi fiind spermatozoizii, urmaţi de spermatide şi spermatocite (la şobolani). Doepfmer şi Hinckers (1965) găsesc spermatozoizi fragmentaţi şi descuamarea epiteliului germinal la om, odată cu reducerea motilităţii şi alte anomalii funcţionale. Teitelbaum şi Gantt (1958) au observat oligospermie la cîini alcoolizaţi. La alcoolici, s-au observat diferite modificări patologice ale spermatozoizilor: capete duble, mitocondrii dispuse anormal, absenţa acrosomului etc. (Nagy şi colab., 1986; Semtzuk, 1978 — citaţi de Abel şi Lee, 1988).

Putem deci constata că — cu toate lacunele încă existente — în privinţa acţiunii consumului de etanol asupra angrenajului hormonal legat de spermatogeneză şi asupra aparatului genital masculin, cunoştinţele sînt destul de avansate.

2. Mutagenitatea

Prima încercare experimentală de a verifica mutagenitatea paternă a consumului de alcool datează de aproape 6 decenii. Administrînd unor şoareci albi masculi etanol subcutan, Bluhm (1930, citat de Hertwig, 1935) a constatat că, după împerecherea lor cu femele de şoarece netratate, numărul mediu de feţi pe animalul mamă scade şi interpretează observaţia ca inducerea unei mutaţii la masculi. De atunci, repetate încercări de-a fundamenta această cale a acţiunii paterne a alcoolului au dat, înafara unui singur grup de experienţe, rezultate negative (Vogel, 1972; Vogel şi Chandler, 1974 — la Drosophila; McGregor şi Wichramaratne, 1977 — la şoareci CD-1; Chanhan şi colab., 1976, 1978 — la şobolani Wistar; citaţi de Obe şi Ristow, 1979). Căutînd anomalii cromozomiale în gametogeneza masculină după alcoolizare îndelungată, Kohila şi colab. (1976) ajung de asemenea la rezultate negative. În schimb Badr şi Badr (1975); Badr şi colab., (1977), lucrînd pe linia de şoareci CBA, au obţinut, după 3 zile de administrare de etanol (sol. de 40 şi 60%) la masculi, un efect pe care l-au interpretat drept mutaţie dominantă letală (după părerea autorilor

* După Reddy şi Svoboda (1967, citaţi de Klassen şi Persaud, 1970) celelalte gigante ar fi rezultatul diviziunii perturbate a spermatocitelor primare.

„în spermatozoizii epididimali şi în spermatidele tîrzii"). Iată tot ceea ce cunoaştem pînă în prezent, în această problemă, atît de importantă. Este posibil, ca linia CBA să fie în mod deosebit sensibilă din punctul de vedere al labilităţii genetice. Deoarece se consideră că acetaldehida ar fi mutagenă (detalii vezi la Obe şi Ristow, 1979) este posibil ca la această linie metabolizarea etanolului să fie mai rapidă resp. aldehid dehidrogenaza să fie mai puţin activă. Speculaţii, care necesită, evident, un suport experimental.

3. Acţiunea alcoolizării paterne asupra dezvoltării prenatale

Cu toate datele multiple care atestă acţiunea nocivă a consumului de alcool asupra aparatului genital masculin şi asupra reglajului său hormonal, investigaţii experimentale privind partea paternă în patogeneza embrio- şi fetopatiei alcoolice au început doar în ultimii ani (dacă facem abstracţie de lucrările mai vechi din perioada „predominenţei paterne"). Trebuie însă subliniat că, încă înaintea acestor investigaţii, cercetări clinice şi epidemiologice au relevat unele efecte nocive ale consumului patern de alcool ca : incidenţa crescută a unor simptome psihiatrice, hiperactivitate, scăderea capacităţii intelectuale. Faptul că, în unele cazuri, descendenţii în cauză au fost crescuţi în condiţii de adopţiune, face neverosimilă acţiunea ambianţei familiare (Abel şi Lee, 1988). Mai recent, Little şi Sing (1986, citaţi de Abel şi Lee, 1988). au constatat că, descendenţii unor taţi băutori habituali se nasc cu greutate semnificativ scăzută faţă de copiii unor băutori ocazionali.

Klassen şi Persaud (1979) au administrat etanol 6 — 10% la şobolani masculi Sprague-Dawley în regim lichid, timp de 36 zile. La feţii de 20 zile gestaţie obţinuţi prin împerechere cu femele netratate s-a observat (faţă de grupul martor) scăderea numărului de feţi/animal mamă, creşterea ratei rezorbţiilor, indicele placentar (greutate fetală/greutate placentară) redus, greutatea medie fetală şi lungimea creştet-coccis crescută (de presupus că din cauza numărului mai mic de feţi).

Mankes şi colab. (1982) au administrat etanol 20% la şobolani masculi Long-Evans, în apa de băut, timp de 60 de zile. După împerechere cu femele netratate, la feţii de 20 zile gestaţie, s-a observat : creşterea ratei rezorbţiilor şi a mortalităţii preimplantaţionale, scăderea numărului de implantări şi (în consecinţă) scăderea numărului de feţi/animal mamă, diferite anomalii structurale (microcefalie, microftalmie, cranioschizis, hidronefroză etc.) în 55% din cazuri, greutate fetală medie scăzută. Situaţia nu s-a schimbat nici dacă, înainte de împerechere, masculii au fost lipsiţi de etanol timp de 6 — 21 zile.

Tanaka şi colab. (1982) au administrat etanol 30% la şobolanii masculi şi femele (linia Wistar) în apa de băut, timp de 100 — 137 zile. Dintre diferitele combinaţii, împerecherea masculilor alcoolizaţi cu femele netratate a indus : scăderea numărului de feţi/mamă, scăderea greutăţii feţilor, scăderea greutăţii cerebrale.

Anderson şi colab. (1981) au administrat etanol 6,3% cu 32% CDE, la şoareci masculi Swiss-Webster, timp de 28 zile. La 3 — 5 zile după terminarea alcoolizării, împerecherea cu femele netratate a dus la doar

14% graviditãţi faţă de 100% la martorii („alimentare pereche"). La feţii de 18 zile gestaţie s-a constatat scăderea greutăţii medii fetale şi a lungimii creştet-coccis.

Randall şi colab. (1982) au administrat etanol în regim lichid (20 — 30% CDE) la şoareci C_3H masculi, timp de 4 săptămîni. După împerechere feţii obţinuţi la sacrificare în ziua 19 de gestaţie nu arătau în privinţa nici unei caracteristici esenţiale devieri faţă de valorile din grupul martor.

Abel şi Moore (1987) au administrat etanol în regim lichid (17,5% resp. 35% CDE) la şoareci masculi (linia Swiss-Webster) timp de cel puţin 42 zile înaintea împerecherii. Controlul spermei a evidenţiat creşterea semnificativă a numărului de spermatozoizi anormali iar singurul efect găsit la femelele gravide a fost scăderea semnificativă a numărului de implantări.

În cadrul investigaţiilor din laboratorul nostru privind blastopatia alcoolică experimentală, Checiu M. şi Sandor (1988) au studiat efectul preimplantaţional al alcoolizării cronice biparentale şi paterne la şobolani (vezi capit. „Blastopatia alcoolică experimentală"). Examenul microscopic al testicolelor la masculii alcoolizaţi şi controlul spermatozoizilor a relevat : creşterea numărului de spermatozoizi imobili, mai puţine cazuri cu mişcarea quasi generală, masivă a spermatozoizilor, lipsa unor spermatozoizi morfologic anormali şi a unor modificări semnificative în ciclurile spermatogenetice şi în interstiţiu, în schimb diferite grade de modificări patologice (atrofie, degenerescenţă) generalizate sau circumscrise ale tubilor seminiferi. Există deci modificări morfologice şi funcţionale care pot contribui prin fecundaţie la inducerea unei dezvoltări preimplantaţionale anormale (observate de altfel în acest model experimental).

În ultimii ani a început şi studiul experimental al efectelor comportamentale ale alcoolizării paterne (în deosebi de către Abel şi colab.). Astfel, Tan şi colab. (1987, citat de Abel şi Lee, 1988) au observat la descendenţii unor masculi de şobolan alcoolizaţi scăderea „activităţii", dependentă de doză şi la descendenţii de sex feminin perturbarea răspunsului în testul de „evitare pasivă". Abel şi Lee (1988) au investigat numărul puilor născuţi/animal mamă, greutatea la naştere, greutatea la 21 şi 55 zile după naştere, greutatea organelor la 55 zile după naştere precum şi unele aspecte ale comportamentului la descendenţii unor şobolani masculi alcoolizaţi timp de minimum 56 zile (10% şi 20% CDE). S-a înregistrat creşterea semnificativă a greutăţii timusului şi scăderea nivelului sangvin de testosteron la 55 zile (descendenţi masculi). La 20 şi 24 zile după naştere s-a constatat scăderea activităţii (în testul „cîmp deschis"), accelerarea învăţării unei probleme de evitare pasivă şi prelungirea timpului de latenţă în testul „T-maze" cu adaptare la situaţia inversă.

Abel (1991) studiază efectul comportamental al consumului de etanol (35%, 17% CDE) patern la puii de şobolani cu două teste : schimbarea luminozităţii şi imersie în apă care declanşează un răspuns complex : lingerea labelor, a organului genital, scărpinare, „spălarea" feţei ş.a. O atenuare semnificativă a răspunsului s-a observat doar în a doua variantă a testului. Este de remarcat că după datele lui Hannigan şi colab. (1985, citat de Abel, 1991) alcoolizarea maternă influenţează în sens invers reacţia la imersie în apă!

Scanned with OKEN Scanner

Evident, lucrările aferente sînt încă puţine la număr. Totuşi există cîteva constatări demne de remarcat:

— toate modificările patologice constatate se referă în primul rînd la gradul de dezvoltare şi la mortalitate (dealtfel două componente esenţiale ale embrio- şi fetopatiei alcoolice);

— anomalii structurale s-au găsit doar la şobolani, într-o singură investigaţie experimentală, fapt ce dă de gîndit deoarece, după cum reiese din subcapitolul „Modele experimentale *in vivo*", în cazul alcoolizării materne majoritatea anomaliilor structurale obţinute au apărut la descendenţii femelelor de şoarece. Mai mult decît atît, singurele rezultate total negative au fost obţinute tot pe două linii de şoareci — C_3H şi Swiss-Webster;

— masculul alcoolizat poate influenţa sarcina resp. descendenţii prin capacitatea de fecundaţie (vezi procentul scăzut de graviditäţi în lucrarea lui Anderson şi colab.) adică prin calitatea şi numărul gameţilor fecundanţi. Evident, extrapolarea la om ar fi prematură, mai ales în lipsa unor date consistente, epidemiologice şi clinico-anatomice.

Cu toate că există încă un număr restrîns de studii experimentale aferente, datele obţinute arată că efectul alcoolizării paterne este complex, manifestîndu-se şi în sfera funcţiunii S.N.C. (în sfera comportamentului).

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNEA ALCOOLULUI ASUPRA METABOLISMULUI EMBRIO-FETAL

Aspectele biochimice caracteristice catabolizării etanolului și interacțiile intermetabolice consecutive acestora explică unele mecanisme ale patologiei moleculare.

Disfuncțiile metabolice determinate de etanol în complexul materno-fetal sînt urmate de modificări ale homeostaziei biochimice și morfologice. Acestea pot conduce la apariția unor tulburări care se validează ante- și/sau postpartum.

I. METABOLISMUL ETANOLULUI

Metabolizarea etanolului se realizează preponderent la nivelul ficatului și în mică măsură la nivelul rinichiului, mușchiului, pulmonului, intestinului și creierului (Lieber, 1967 ; Rawat, 1979). Rata metabolizării este dependentă de numeroși factori morfo-funcționali (între care importanța majoră prezintă integritatea celulară), biochimici (prezența unor compuși chimici cu rol activator sau inhibitor) și biofizici (procese de membrană).

În stadiul actual al cunoștințelor privitoare la metabolismul etanolului se acceptă faptul că, procesul se desfășoară în două etape : prima etapă (I) oxidarea etanolului la acetaldehidă, iar a doua etapă (II) oxidarea acetaldehidei la acetat. În cadrul primei etape se consideră posibile trei căi. Reprezentarea schematică a etapelor și căilor biodegradării oxidative a etanolului se expune în fig. 31.

Principala cale de oxidare a etanolului se realizează enzimatic, în prezența alcool dehidrogenazei-ADH (EC.1.1.1.1.). Acest proces se desfășoară conform reacției :

$$\underset{\text{etanol}}{CH_3-CH_2-OH} + NAD^+ \overset{ADH}{\rightleftharpoons} \underset{\text{acetaldehidă}}{CH_3-CHO} + NADH + H^+ \qquad (1)$$

în urma căreia se formează acetaldehida. Această reacție, caracteristică catabolizării etanolului la concentrații scăzute, se produce la nivelul citosolului hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

După Lundquist (1977), în cursul metabolizării etanolului raportul NADH/NAD$^+$ în citosol creşte de 3 — 4 ori, iar concentraţia aldehidei în sînge ajunge la 10 — 20 μM. Cercetările de fracţionare celulară relevă că ADH se află în citosolul hepatocitelor, întîlnindu-se în mici cantităţi şi în ţesuturile extrahepatice, cum ar fi rinichiul şi mucoasa gastrică (Ting Kai Li, 1977 ; Herrera şi Llobera, 1981).

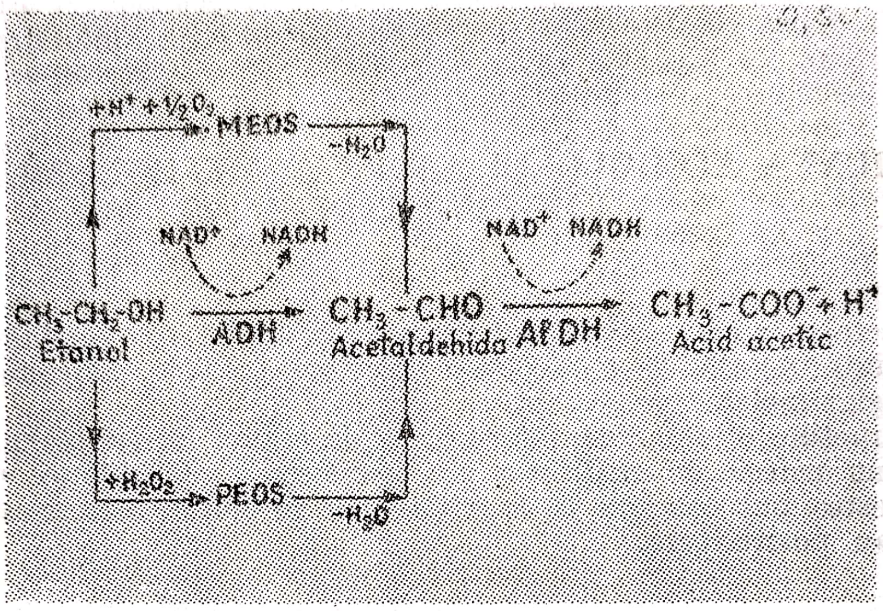


Fig. 31. — Căile metabolice ale biodegradării etanolului.

Alcool dehidrogenaza hepatică, descrisă de Lutstorf şi Wartburg (1969 citaţi de Dumitru şi Iordăchescu 1981), conţine trei izoenzime EF, ES, SS rezultate în urma combinării în stare dimeră a două catene polipeptidice : E — activă faţă de etanol şi S — activă faţă de steroizi. În biodegradarea etanolului acţionează doar protomerii EF şi ES, asigurînd formarea acetaldehidei.

La concentraţii crescute ale etanolului, procesul oxidativ caracteristic etapei iniţiale (I) se poate desfăşura şi pe alte căi.

A doua cale de biodegradare a etanolului la acetaldehidă se realizează prin sistemul de oxidare microzomală a etanolului (microsomal ethanoloxidizing system — MEOS). Procesul se realizează la nivelul reticulului endoplasmatic cu intervenţia NADPH şi O_2. Reacţia se prezintă astfel :

$$CH_3—CH_2—OH + NADPH + H^+ + O_2 \rightarrow CH_3—CHO + NADP + 2H_2O \quad (2)$$

În fine, a treia cale de metabolizare este asigurată de peroxizomi prin sistemul de oxidare peroxozomială a etanolului (peroxosomal ethanol oxidizing system — PEOS). Reacţia se desfăşoară în prezenţa enzimei peroxid dehidrogen oxidoreductaza sau catalaza — CT (EC.1.11.1.7.) astfel :

$$CH_3—CH_2—OH + H_2O_2 \xrightarrow{CT} CH_3—CHO + H_2O \quad (3)$$

În această reacție se utilizează hidroperoxidul format la nivelul peroxizomilor:

$$NADPH + H^+ + O_2 \rightarrow NADP^+ + H_2O_2 \quad (3a)$$

Reacțiile menționate se desfășoară la pH-uri diferite în funcție de calea de oxidare. Astfel, pH-ul optim pentru activitatea ADH este 11,0, pentru sistemul MEOS de 6,9 — 7,5, iar pentru sistemul PEOS de 5,5 (Teschke, 1987).

Ultimele două căi au, sub raport cantitativ, o importanță mai redusă. Din acest motiv sînt uneori controversate, spre deosebire de prima, care este general acceptată (Herrera și Llobera, 1981; Salinas și Arias, 1984; Gârban și colab, 1985a).

Acetaldehida, primul metabolit rezultat din reacția de oxidare a etanolului, este oxidată în etapa secundă (II) pînă la acetat. Reacția este catalizată de aldehiddehidrogenază-AlDH (EC 1.2.1.3.):

$$CH_3-CHO + NAD^+ + H_2O \xrightarrow{AlDH} CH_3-COO^- + H^- + NADH \quad (4)$$

Se estimează că enzimele ADH și AlDH sînt localizate virtual în toate organele corpului, dar activitate maximă au în ficat. Nivelul activității AlDH în ficatul normal se poate adapta, în anumite limite, cantității de acetaldehidă rezultată din oxidarea etanolului. Deși ADH și AlDH au fost găsite în microsomi și mitocondrii și chiar în citosol, s-a observat că izoenzimele active se află doar în mitocondrii (Weiner, 1979 — citat de Herrera și Llobera, 1981).

Acetaldehia formată în citosolul hepatic prin oxidarea etanolului difuzează în mitocondrii unde în spațiul matriceal este oxidată la acetat. Ca o consecință a etapei (II) a oxidării s-a remarcat creșterea raportului NADH/NAD mitocondrial de 2 — 3 ori, iar concentrația acetatului în sînge crește la cca. 1 mM (Lundquist, 1977). Elaborarea NADH se produce în ambele etape ale oxidării, ceea ce explică creșterea însemnată a raportului $NADH/NAD^+$ (vezi fig. 31).

Cercetările întreprinse asupra AHD de către Heinstra și colab. (1983) — citați de către Ranganathan și colab. (1987) au remarcat existența unei funcții duale a acestei enzime la Drosophila melanogaster. S-a constatat că ADH intervine atît în oxidarea etanolului cît și în oxidarea acetaldehidei, evitîndu-se acumularea acesteia. Aceasta ar explica toleranța crescută a Drosophilei la etanol și sensibilitatea la acțiunea teratogenă a acetaldehidei.

Extinderea activității ADH asupra ambelor etape ale oxidării etanolului ar putea fi explicată de modificări apărute în structura merilor din catenele polipeptidice ale izoenzimelor constituente.

Ca urmare a întregului lanț oxidativ al etanolului, bilanțul energetic al organismului este îmbogățit, aparent, cu 7 Kcal/g. Trebuie însă subliniat că, aceste colonii reprezintă calorii „goale", ineficiente (vezi și subcapitolul „Metodologia experimentării" și „Aspecte epidemiologice").

Prin biodegradarea etanolului devin posibile interacțiuni cu procesele biochimice din spațiul extra- și intramitocondrial, respectiv cu unele verigi ale metabolismului intermediar (fig. 32).

În afara enzimelor angajate în metabolizarea etanolului, în interacțiunile cu metabolismul intermediar se produce activarea sau inhibarea

acţiunii altor enzime între care mai importante sînt lactat dehidrogenaza-LDH, malat dehidrogenaza-MDH, α-glicerol fosfat dehidrogenaza-αGPDH, 3-fosfo-gliceric kinaza (3-PGK) ş.a. Prin interacţiile apărute în metabolismul intermediar se produc modificări în metabolismul lipidic şi glucidic. Metabolismul lipidic, prin acizii graşi liberi (AGL) cuprinde şi ciclul acizilor tricarboxilici (CAT). Reacţiile amintite, se desfăşoară în spaţiul intramitocondrial (Herrera şi Llobera, 1981).

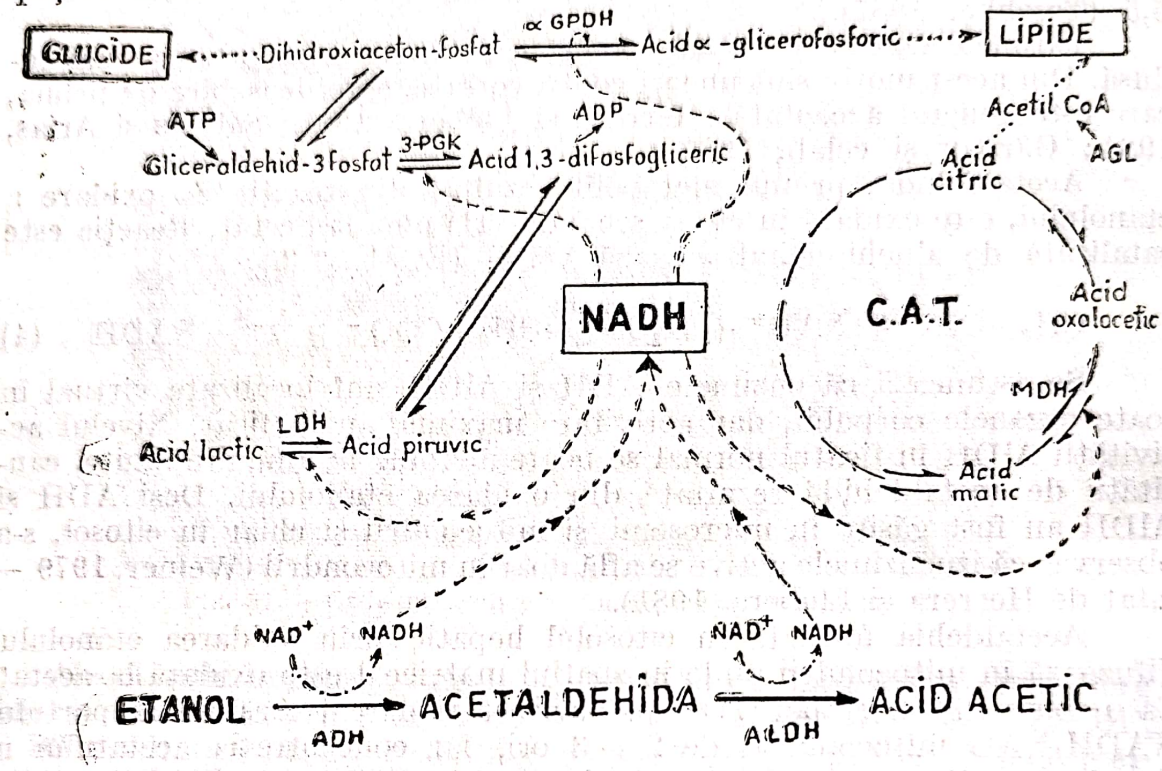


Fig. 32. — Eliberarea NADH în cursul oxidării etanolului şi interacţiunile cu metabolismul intermediar.

Multe din efectele etanolului pot fi cauzate direct sau indirect de către metaboliţii acestuia: acetaldehida şi acetat. Excesul de NADH citoplasmatic, produs în cursul biodegradării etanolului, are şi consecinţe metabolice extramitocondriale importante datorită independenţei faţă de cuplul intramitocondrial al NAD^+ — NADH (Slater şi colab., 1964; Williamson şi colab., 1967 — citaţi de Herrera şi Llobera, 1981). Astfel tulburările metabolice produse de etanol pot fi atribuite în mare parte formării NADH, sau transhidrogenării în cursul căreia se formează NADPH. În afara acestei posibilităţi de reoxidare a NADH, se consideră că în citosol preexistă acceptori de hidrogen care concură la refacerea NAD^+. Există însă şi ipoteza reoxidării în cadrul unor interacţii ale metabolismului intermediar în care are loc un schimb între spaţiile intra- şi extramitocondrial.

II. INTERACŢII INTERMETABOLICE INDUSE DE ETANOL

Influenţa etanolului asupra proceselor metabolice se realizează direct sau indirect, prin acţiunea principalului său metabolit — acetaldehida (Obe şi Ristow, 1979). Perturbarea echilibrelor enzimatice la

nivelul citosolului și mitocondriilor influențează metabolismul intermediar al lipidelor, glucidelor și protidelor, precum și metabolismul hidroelectrolitic.

Mecanismele moleculare ale interacțiilor intermetabolice nu sînt pe deplin elucidate. Se cunosc însă unele efecte concrete, reproductibile, induse prin consumul de etanol asupra homeostaziei biochimice.

1. Metabolismul lipidic

Consumul cronic de etanol determină, prin acetaldehida formată, inhibarea oxidării mitocondriale a acizilor grași și a cetogenezei. Pe de altă parte, în cursul biosintezei endogene se produce creșterea cuantumului acizilor grași liberi (AGL), a esterificării acestora și a formării trigliceridelor. Toate acestea duc la depozitarea hepatică a grăsimilor alimentare și/sau a acelora formate prin esterificarea acizilor grași proveniți din sinteze endogene. Se ajunge astfel la steatoză, fiind recunoscut rolul etanolului în producerea degenerescenței grase a ficatului (Casier, 1967).

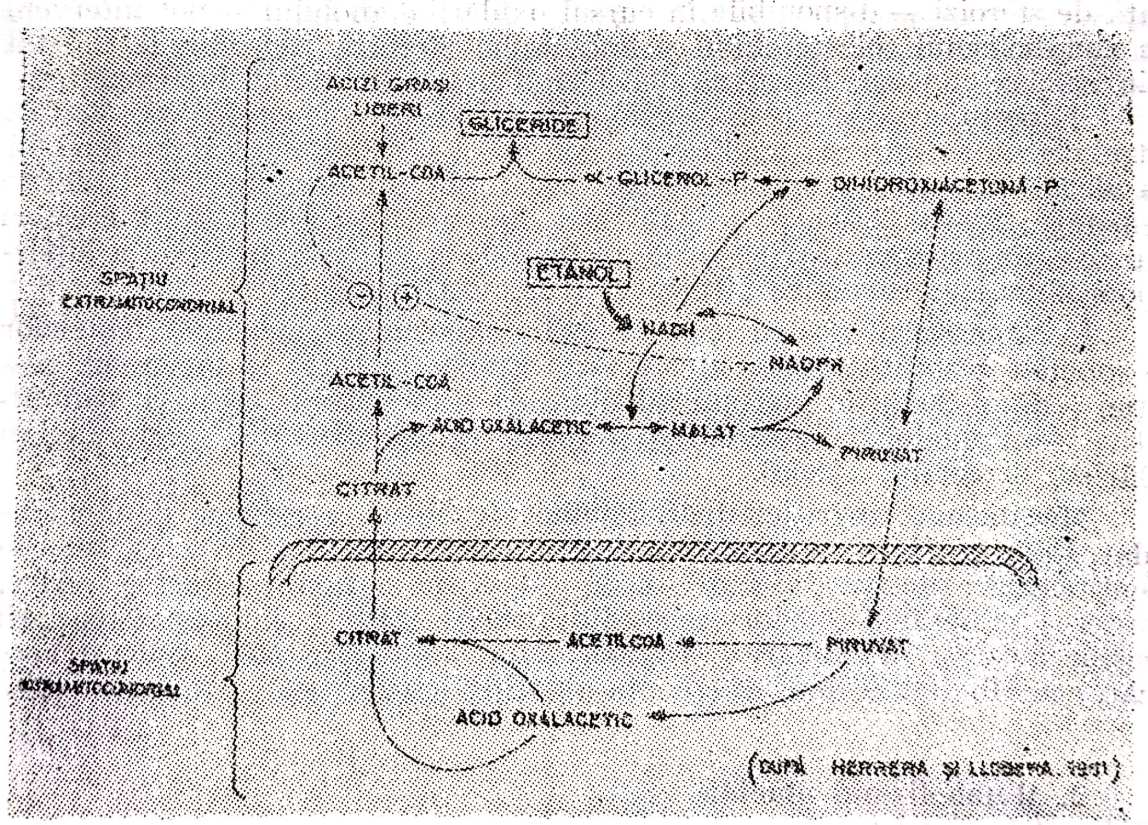


Fig. 33. — Mecanismul teoretic al perturbării lipogenezei sub acțiunea etanolului.

Mecanismul acțiunii etanolului asupra lipogenezei la nivelul hepatocitelor (fig. 33) a fost discutat de Mincu și Hîncu (1976) și Herrera și Llobera (1981). Alături de interacțiile intermetabolice în care intervine sistemul enzimatic NAD^+ — NADH, s-a remarcat și un proces de transhidrogenare în care se produce conversia NADH în NADPH.

Lipogeneza indusă de etanol se realizează pe calea directă şi indirectă. Calea directă se bazează pe efectul pozitiv al NADPH asupra sintezei acizilor graşi. Indirect, creşterea NADH, format prin oxidarea etanolului, favorizează formarea acidului α-glicerofosforic din dihidroxiacetonfosfat, accelerînd esterificarea acizilor graşi şi sinteza gliceridelor. Ca o consecinţă a acesteia se reduce şi concentraţia intracelulară a acizilor graşi liberi şi a derivaţilor acetil CoA.

Pe de altă parte se produce lipoliza la nivelul ţesutului adipos şi hiper-AGL-emia consecutivă acesteia, ca urmare a stimulării secreţiei de catecolamine şi glucocotricoizi determinate de etanol (Stone şi colab. 1971 — citaţi de Mincu, şi Hîncu, 1976).

Creşterea mobilizării acizilor graşi din ţesutul adipos se produce în cazul administrării unor doze crescute de etanol. Dozele moderate, în schimb, au acţiune antilipolitică reducînd cuantumul AGL în circulaţie (Lieber, 1967 ; Rawat, 1978).

Acţiunea etanolului asupra metabolismului sterolilor — ca o latură a metabolismului lipidic — ar putea fi explicată de activitatea fracţiunilor libere dimere ale izoenzimelor ADH, care au catene polipeptidice de tip S (v. pag. 150). Izoenzimele de tip SS şi, în parte, ES active faţă de steroizi — disponibile în cursul oxidării etanolului — pot interveni în metabolismul colesterolului şi hormonilor steroizi. Referitor la aceştia din urmă se cunoaşte faptul că alcoolismul cronic determină hipogonadism.

Hiperlipidemia indusă de etanol se bazează pe creşterea plasmatică a trei clase de compuşi: trigliceride, colesterol şi fosfolipide. Experimental s-a decelat creşterea trigliceridelor bogate în lipoproteine, cu diferite densităţi : foarte scăzută, scăzută sau crescută. S-au constatat creşteri marcate ale raportului trigliceride/fosfolipide şi apariţia, în timp, a hiperlipoproteinemiei alcoolice (Mincu şi Hîncu 1976).

În laboratorul nostru prin cercetări experimentale asupra femelelor de şobolan gestante supuse alcoolizării cronice înaintea şi în cursul gestaţiei (etanol 20%, în consum ad libitum) s-au obţinut creşteri semnificative ale lipidelor, colesterolului şi acizilor graşi liberi din serul sanguin (Gârban şi colab., 1985a).

Mecanismul apariţiei dislipidemiei alcoolice nu este pe deplin elucidat. Căile posibile ale inducerii acesteia sînt complexe. În acest sens se menţionează: activarea biosintezei hepatice a lipoproteinelor serice, creşterea eliberării acizilor graşi din ţesutul adipos, inhibarea oxidării acestor acizi şi mobilizarea trigliceridelor din depozitele adipoase spre ficat, contribuind la degenerescenţa acestuia (Casier, 1967 ; Rawat, 1977).

2. Metabolismul glucidic

Problema efectului indus de consum de etanol asupra glicemiei este un subiect mult controversat pentru considerentul că, glucoza sanguină arată fie creştere, fie scădere. Analitic s-au decelat hipo-, normosau hiperglicemie. Acest răspuns ambiguu pare a fi dependent de stocarea hepatică a glucozei.

În prezenţa unor cantităţi mai mari de glicogen etanolul poate induce hiperglicemie. Acest efect se poate baza fie pe acţiunea glicoge-

nolitică a catecolaminelor eliberate sub influența alcoolului (Cany și Roe, 1983), fie pe acțiunea glicogenolitică a celor doi metaboliți ai etanolului — acetaldehida și acetatul (Janhonen și colab., 1975 — citați de Herrera și Llobera, 1981 ; Gârban și colab., 1985a).

În cazul unei concentrații scăzute a glicogenului hepatic, catecolaminele și metaboliții amintiți nu mai dispun de substratul necesar. În aceste condiții gluconeogeneza este inhibată de etanol pe diverse căi, ceea ce conduce la hipoglicemie (Reitz, 1979 — citat de Herrera și Llobera, 1981 ; Tanaka, 1982).

Etanolul poate inhiba gluconeogeneza pe mai multe căi. În lipsa rezervelor de glicogen, acidul lactic devine substratul gluconeogenezei (Hollstedt și colab., 1980). Astfel acidul lactic se transformă în acid piruvic în prezența lactat dehidrogenazei-LDH (EC 1.1.1.27) :

$$\underset{\text{acid lactic}}{CH_3-CHOH-COOH} \underset{\uparrow +2H}{\overset{NAD^+ \downarrow -2H \; LDH}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{acid piruvic}}{CH_3-CO-COOH} \qquad (5)$$

$$NADH+H^+$$

în reacție participînd sistemul $NAD^+ - NADH$. Oxidarea etanolului, determinînd creșterea rației $NADH/NAD^+$, inhibă reacția directă și determină conversia acidului piruvic în acid lactic (reacția inversă). În acest mod se produce creșterea marcată al acidului lactic în organism, decelabilă în sînge ca hiperlactacidemie alcoolică.

Printr-un mecanism similar gluconeogeneza este inhibată și la nivelul transformării acidului malic în acid oxalacetic (Zakim, 1968 — citat de Herrera și Llobera, 1981). Reacția se desfășoară în prezența malat dehidrogenazei-MDH (EC 1.1.1.37) :

$$\underset{\text{acid malic}}{HOOC-CHOH-CH_2-COOH} \underset{\uparrow +2H}{\overset{NAD^+ \downarrow -2H \; MDH}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{acid oxalacetic}}{HOOC-CO-CH_2-COOH} \qquad (6)$$

$$NADH+H^+$$

În fine, o altă cale posibilă rezidă în inhibarea transformării gliceraldehid-3-fosfatului în acid 1,3-difosfogliceric ((Zakim, 1968 — citat de Herrera și Llobera, 1981). Transformarea se produce în prezența sistemului enzimatic $NAD^+ - NADH$ sub acțiunea 3-fosfoglicerid kinazei -3PGK

$$\underset{\text{gliceraldehid-3-fosfat}}{OHC-CHOH-CH_2-O-\textcircled{P}} \underset{+2H+ADP \uparrow}{\overset{NAD_+ +ATP-2H \downarrow 3PGK}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{acid 1,3-difosfogliceric}}{\textcircled{P}-O-CO-CHOH-CH_2-O-\textcircled{P}} \qquad (7)$$

$$NADH+H_+$$

În reacție intervine adenozintrifosfatul (ATP) care eliberează o grupare fosfat — notată prin Ⓟ — formîndu-se în final adenozindifosfatul (ADP).

Reamintim că, aşa cum s-a precizat în capitolul anterior, hipoglicemia poate fi interpretată şi ca o consecinţă a perturbării axei neurohormonale, hipotalamo-hipofizare.

3. Metabolismul protidic

Datele privind acţiunea etanolului şi/sau acetaldehidei asupra metabolismul protidic sînt puţine la număr, disparate şi uneori neconcludente în privinţa mecanismelor moleculare. Se discută totuşi unele aspecte privind leziunile induse la nivelul macromoleculei de ADN care au repercusiuni asupra biosintezei proteinelor.

Sub influenţa etanolului se produc schimbări cromozomiale şi se perturbă structura secundară a ADN (Obe şi Ristow, 1979). Există, de asemenea, date referitoare la interacţia cu aldehide, importante pentru considerentul că acetaldehida reprezintă primul metabolit în biodegradarea etanolului. Astfel, s-a constatat că aldehidele inferioare şi superioare pot induce schimburi intercromatidice (Magana-Schwenke şi colab., 1979) şi leziuni monocatenare la ADN (Obe şi Beck, 1979).

Metabolizarea etanolului şi cinetica acestuia au relevat diferenţe de la o etapă la alta. Într-un studiu efectuat de Sanchiz şi colab., (1987) s-a determinat, la femele de şobolan gestante (după alcoolizare cronică), activitatea enzimelor ADH şi AlDH din omogenat hepatic. Pentru AlDH s-au făcut determinări la constante Michaelis-Menton (K_m) diferite. Astfel, s-a constatat că activitatea enzimei ADH la lotul experimental (alcoolizat) a prezentat modificări nesemnificative (+ 0,07 μM/min/g). Faţă de aceasta, activitatea AlDH a evidenţiat: la K_m crescut — creştere semnificativă (+ 0,84μM/min/g) iar la K_m scăzut — creştere considerabilă (+ 0,74 μM/min/g) însă statistic nesemnificativă. Din aceste determinări putem conchide că biodegradarea etanolului, în cele două etape, se face cu viteze diferite. Dacă se notează vitezele de reacţie prin: v_1 — pentru etapa (I) în care intervine ADH şi cu v_2 — pentru etapa (II) în care intervine AlDH, se poate scrie:

$$CH_3-CH_2-OH \xrightarrow[(I)]{v_1} CH_3-CHO \xrightarrow[(II)]{v_2} CH_3-COO^- + H^+$$

Din studiul de cinetică enzimatică menţionat mai sus reiese că $v_1 \ll v_2$ Aceasta, sub aspect biologic, arată că, stabilitatea acetaldehidei este mult mai redusă decît a etanolului. În aceste condiţii, interacţia acetaldehidei cu acizii nucleici, în deosebi cu ADN, se produce mai greu. În cursul tranzitului prin membrana celulară — spre ADN extracromozomial şi apoi prin membrana nucleară — spre ADN cromozomial, cantitatea de acetaldehidă scade şi efectul este mult diminuat.

Există însă şi observaţii care relevă posibilitatea creşterii cuantumului acetaldehidei. Astfel, în alcoolizarea cronică şi la concentraţii mai mari ale etanolului s-a observat că, survin modificări în biodegradarea etanolului. Acestea rezidă în activarea procesului oxidativ al etanolului în etapa (I) pe căile MEOS şi PEOS (vezi fig. 31), ceea ce duce la creşterea concentraţiei acetaldehidei. Pe de altă parte se produce depresia

oxidării acetaldehidei în mitocondriile hepatice (Teschke, 1987). Menținerea în aceste condiții a unui nivel crescut al acetaldehidei poate facilita interacțiile cu ADN și/sau cu precursorii biosintezei acestuia.

Acțiunea etanolului asupra biosintezei acizilor nucleici, orientat predilect spre ADN, a fost cercetată de diverși autori. Datele din literatură sugerează dependența efectelor de metodologia aplicată și de modelul experimental utilizat. Astfel, Dreosti și colab. (1981) au decelat depresia biosintezei ADN în creierul de șobolan după administrare prin gavaj a etanolului (40%) în a 16-a zi a gestației. Experimentele s-au efectuat cu timidină tritiată (^{3}H-timidină), obținîndu-se rezultate semnificative la doza de etanol 5,0 g/kg corp și nesemnificative la doza de 2,5 g/kg corp. După Prasad (1979) — citat de Kumar (1982) se arată că depresia biosintezei ADN este cauzată de scăderea activității deoxitimidinkinaze. Într-un studiu asupra efectului cronic și acut al administrării etanolului, Henderson și colab. (1979) au găsit concentrații crescute ale ADN în diferite organe (creier, ficat, cord). În cercetări întreprinse asupra biosintezei ADN hepatic matern în alcoolizarea cronică peroralâ la șobolani, Gârban și colab. (1985a, 1986) au găsit creșteri nesemnificative.

În alte experiențe s-a urmărit acțiunea etanolului (administrat acut sau subacut) asupra biosintezei ADN în cursul regenerării hepatice Astfel, Frank și colab. (1979); Wands și colab. (1979) — citați de Pösö și Pösö (1981), au decelat inhibiția biosintezei ADN. Rezultate similare s-au obținut și în privința ARN (Pösö și Pösö, 1981). S-au efectuat, de asemenea, cercetări privind efectul etanolului asupra încorporării ^{3}H-timidinei în ADN. Într-un astfel de studiu întreprins de Dreosti și colab. (1981) pe culturi de celule hepatice de șobolan și pe ficatul de șobolan în cursul regenerării (după hepatectomie parțială) găsesc în ambele modele experimentale inhibiția încorporării timidinei tritiate.

În afara acțiunii asupra biosintezei ADN (etapa de reduplicație) etanolul și/sau acetaldehida pot perturba și celelalte etape ale sintezei proteinelor (transcripția și translația). Henderson și colab. (1981), sintetizînd datele din literatură, relevă următoarele efecte posibile ale etanolului: reducerea activității ARN polimerazei, scăderea transportului ARN în citoplasmă, inhibarea aminoacil-tARN sintetazei, dificultăți în asocierea mARN cu ribozomii, alterarea proprietăților de agregare ale ribozomilor.

Perturbarea biosintezei ADN, ca macromoleculă informațională, produsă de diverși compuși toxici sau farmacologic activi are repercusiuni asupra biosintezei proteinelor (Meyers și colab., 1976; Sengbusch, 1979). Acestea pot fi evaluate și prin investigarea proteinelor serice (Feuer și Iglesia, 1985).

În experiențe care au urmărit acțiunea etanolului la șobolani s-a decelat creșterea concentrației proteinelor din creier (Samson și colab., 1982) și din sînge (Gârban și colab., 1985a, 1986). În ficat s-a decelat scăderea concentrației proteinelor în experimente întreprinse pe femele de șobolan gestante (Rawat, 1976 — citat de Obe și Ristow, 1979). Pösö și Pösö (1981) au aflat inhibiția de către etanol a sintezei proteice în cursu regenerării hepatice.

Referitor la metaboliții azotați neproteici s-a constatat că etalnolul influențează doar homeostazia acidului uric. Hiperuricemia deter-

minată de etanol este dată — cel puțin în parte — de scăderea excreției acidului uric, consecutivă creșterii acidului lactic în sînge (ca o consecință a excesului de NADH eliberat în cursul metabolizării etanolului). Hiperlactacidemia inhibă excreția acidului uric urinar determinînd o nouă varietate a hiperuricemiei secundare, numită hiperuricemie alcoolică. Aceasta este incriminată în producerea gutei la alcoolici (Lieber, 1967). În laboratorul nostru Gârban și colab. (1986) au observat apariția hiperuricemiei la femele de șobolan gestante după alcoolizare cronică perorală.

4. Metabolismul hidro-electrolitic

Etanolul și produșii de biodegradare a acestuia pot interveni și în metabolismul hidro-electrolitic. Cu toate că mecanismul de acțiune este departe de a fi elucidat, există interesante constatări. Astfel, Jones și colab., 1981 (citați de Leichter și Lee, 1982) au constatat la femele de șobolan cronic alcoolizate, o deshidratare care s-a manifestat prin creșterea osmolarității plasmei sanguine. De remarcat că, plasma sanguină fetală nu a arătat o asemenea modificare.

Consumul de etanol influențează concentrația și distribuția metalelor în organism, afectînd în mod deosebit homeostazia unor elemente esențiale cum ar fi : Cu, Fe, Mn, Zn, și Se (Dreosti, 1984).

Importanță mai mare prezintă modificările concentrației Zn, caracterizate prin depresia cuantumului hepatic și sanguin și creșterea eliminării urinare. Hipozincemia și hiperzincuria a fost sesizată la om de către Sullivan și Lankford, 1965 (citați de Dreosti, 1984). Mecanismul de inducere a hipozincemiei nu este cunoscut, pe cînd în producerea hiperzincuriei se cunoaște faptul că etanolul acționează direct producînd leziuni la nivelul tubilor renali (Prasad, 1984).

Depresia concetrației Zn în organism este importantă pentru considerentul că acest metal este constituent sau compus cu rol efector pentru cca 70 metaloenzime. Între acestea se arată că Zn intră în compoziția ADH, enzimă cu rol determinant în metabolizarea etanolului (Ghergariu, (1980). Depresia zincemiei perturbă principala cale din prima etapă (I) a biodegradării etanolului. Acest fapt ar putea explica și intrarea mai repede în funcție a sistemelor oxidative MEOS și PEOS (vezi fig. 31). De asemenea, Zn este implicat în structura și funcția altor metaloenzime cum sînt : ADN polimerazele și ARN polimeraza ADN dependentă (Riordan, 1976 ; Prasad, 1984). Acestea intervin în biosinteza ADN și a proteinelor. Pe de altă parte cationii Zn^{2+} contribuie la stabilizarea structurii polianionului macromoleculei de ADN și menținerea funcției acestuia (Gârban și colab., 1984).

În metabolizarea Fe la om, Powell și Halliday (1981) — citați de Dreosti (1984), au decelat sub acțiunea etanolului, creșterea sideremiei și creșterea sau scăderea eliminării urinare. Gordon și Zimel (1984) studiind acțiunea etanolului administrat peroral ad libitum la șobolani, au constatat modificări în metabolizarea și depozitarea Fe în organism. Astfel s-a aflat o rată crescută a absorbției Fe, urmată de creșterea concentrației acestuia în ficat și în osul femur.

Cu privire la Mn și Se s-a constatat că etanolul determină creșterea concentrației sanguine a acestora, odată cu scăderea concentrației hepatice a Cu (Dreosti, 1984).

Etanolul poate, de asemenea, să producă perturbarea proceselor de transport la nivelul membranelor celulare, ca o consecință a efectelor asupra metabolismelor hidro-electrolitic și lipidic. Spre exemplu, depleția Zn^{2+} face posibilă declanșarea proceselor de peroxidare de către radicalii liberi la nivelul lipoproteinelor biomembranale (Riordan, 1976). Transportul transmembranal se perturbă și prin inhibarea de către etanol a activității Na, K și Mg-ATP-azei (Kalant și Izrael, 1967).

III. EFECTE METABOLICE EMBRIO-FETALE

În acest subcapitol se vor prezenta succint doar unele aspecte ale posibilelor acțiuni la nivel molecular-biochimic ale etanolului asupra produsului de concepție. Aceasta deoarece pe lîngă unele constatări tangențiale în diferite capitole, în subcapitolul „Posibilități etio-patogenetice" vor fi tratate mai pe larg și alte acțiuni posibile (rolul acetaldehidei, acțiuni asupra mediatorilor chimici, rolul zincului, rolul prostaglandinelor ș.a.).

1. Accesul la embrion și făt

Prima întrebare firească (și totodată condiție pentru acțiunea etanolului) este accesul la obiectul acțiunii, la produsul de concepție*. Cum ajunge etanolul la embrion? În ceea ce privește stadiile de dezvoltare preimplantaționale, accesul pare să se realizeze prin pătrunderea etanolului în ambianța directă a embrionului, care plutește liber în lumenul oviductal sau uterin. Datele exacte sînt încă foarte puține. După cum s-a relatat în subcapitolul „Blastopatia alcoolică experimentală", în laboratorul nostru s-a determinat prezența etanolului în lichidul oviductal și uterin al femelei de șobolan (Sandor și colab., 1981). Nu există date privind alte animale de experiență, dar ținînd cont de rezultatele noastre și de multiplele date legate de trecerea unor medicamente etc. în lumenul tractului genital și în embrioni (Sieber și Fabro, 1971; Fabro, 1973; Fabro și colab., 1984) este greu de presupus că, în cazul etanolului să avem de-a face cu o excepție. La om, Brien și colab. (1982) au constatat că la 3 ore după ingestia a 0,3 g/kg, etanolul este prezent în lichidul amniotic, pe cînd din sîngele venos a dispărut. Pe de altă parte eliminarea etanolului din lichidul amniotic a fost mai înceată decît din sîngele venos matern. În acest context Brien și colab. (1985) au constatat că, la oaie (în trim. 3 al gestației) concentrația etanolului în lichidul amniotic, după infuzia i.v. de etanol 40% este la 5 — 6 ore după tratament mai ridicată decît cea din sîngele arterial fetal (transferul în lichidul amniotic fiind mai în-

* Facem abstracție de posibilitatea (existentă) ca acțiunea nocivă a etanolului asupra embrionului sau fătului să aibă loc indirect, prin „intermediul" modificărilor induse în tractul genital sau în organismul matern întreg (modificări hormonale, circulatorii etc.).

cet). Astfel, după părerea autorilor, lichidul amniotic ar putea servi drept rezervor de etanol, prelungind acţiunea acestuia asupra fătului. În acelaşi sens pledează şi rezultatele lui Guerri şi Sanchiz (1985) care au găsit la şobolan, după alcoolizare cronică (4 săptămîni preconcepţional şi intragestaţional, etanol 36% CDE, regim lichid) o concentraţie mai ridicată de etanol în lichidul amniotic decît în sîngele matern, în deosebi în perioade mai precoce a dezvoltării (15 zile). Avînd în vedere că echilibrul de difuziune depinde de conţinutul în apă a diferitelor compartimente ale complexului materno-embrionar şi fetal (Newman şi Correy, 1980 citaţi de Guerri şi Sanchiz, 1985), hidratarea mai intensă a compartimentului embrio-fetal în perioada amintită poate explica concentraţia mai ridicată în lichidul amniotic. În privinţa lumenului tubal şi uterin nu cunoaştem date, rămănînd ca deocamdată să facem presupuneri prin extrapolare.

Din motive tehnice este şi va fi extrem de dificil de stabilit dacă embrionul postimplantaţional precoce (adică tocmai faza de dezvoltare cea mai susceptibilă faţă de noxe!) intră în contact şi în ce fel cu etanolul circulant sau din ţesuturile înconjurătoare (prin „placenta vitelină" sau decidua la rozătoare; prin amnios, prin corion la om?).

Începînd cu stabilirea legăturii dintre făt şi organismul matern prin intermediul placentei corionalantoidiene, lucrurile devin mai clare. Încă Nicloux (1899, citat de Tittmar, 1978) a stabilit că etanolul trece nestinherit prin placentă, ajungînd în făt la o concentraţie sangvină apropiată celei din sîngele matern. Mult mai recent Ho şi colab. (1972, citaţi de Titmar, 1978) au urmărit la maimuţa Macaca cynomolgus şi la hamster, distribuţia etanolului în sîngele fetal şi în lichidul amniotic constatînd că, la hamster trecerea etanolului creşte cu avansul gestaţiei. S-a constatat de asemenea că, eliminarea etanolului este mai înceată la făt decît la animalul mamă (probabil din cauza activităţii mai scăzute de ADH, vezi mai jos). Cotăescu şi colab. (1965) au constatat că, 800 mg/kg corp etanol administrat i.v. la şobolance gravide induce o uşoară intensificare a circulaţiei placentare. Ar putea fi vorba, în aceste condiţii de o „autoamplificare" a trecerii transplacentare şi — în consecinţă de o posibilă intensificare a acţiunii asupra fătului.

2. Modificarea oxidării etanolului

După Pikkarainen şi Räihä (1967, citaţi de Hollstedt şi colab., 1977) într-un făt uman de 2 luni, activitatea ADH hepatic atinge 3 — 4% din nivelul adult. Räihä şi colab. (1967, citaţi de Tittmar, 1978) au găsit ADH hepatic la şobolani începînd cu ziua 18 de gestaţie, la naştere activitatea enzimei atingînd 25% al nivelului la adult. La şoarece, după datele lui Salinas şi Arias (1984) enzima este prezentă la 12 zile de gestaţie, cantitatea crescînd rapid pînă în ziua 15. Situaţia aparent diferită la cele două specii se datorează probabil rafinamentului diferit al metodelor de determinare folosite (în afara ritmului diferit de dezvoltare).

O singură injecţie s.c. de etanol în ziua 12 a gestaţiei (0,01 ml/g din soluţia de 25%) la şoarece, intensifică semnificativ activitatea ADH la făt ca, după 48 — 72 ore aceasta să revină la normal. Totodată se observă o activitate susţinută, durabilă, a unor enzime şi coenzime fetale cu

rol în MEOS : citocrom P-450 și NADPH-citocrom C, care la această vîrstă gestațională în mod normal lipsesc (Salinas și Arias, 1984). În concepția autorilor, atît consumul crescut de NAD^+ în cursul oxidării etanolului în prezența ADH, cît și activarea prematură a MEOS poate perturba diferite procese de proliferare biosinteză etc. necesare dezvoltării normale.

Determinînd la șobolan, în ziua 20 a gestației, prezența și activitatea enzimelor și coenzimelor din sistemul MEOS, după administrare de etanol (16 g/100 ml) în apa de băut, în diferite perioade ale gestației, Terada și colab. (1982) găsesc o scădere a activității NADH-citocrom-b_5-reductazei, restul enzimelor rămânînd neschimbate. Datele raportate (la șobolan) de Guerri și Sanchiz (1985) atestă că, principalul rol — dacă nu un rol exclusiv — în metabolizarea etanolului, îi revine acțiunilor enzimatice (ADH și ALDH) din organismul matern. Alcoolizarea cronică induce o anumită scădere a ALDH din ficatul fetal și din placentă (în deosebi în activitatea fracțiunii mitocondriale). Merită o mențiune faptul că, Romert și Matthiessen (1983), examinînd la porci miniaturali ultrastructura ficatului, la naștere, după consum de etanol în perioade finale ale gestației, găsesc modificări mitocondriale asemănătoare celor cunoscute la animale adulte și la om, induse de consumul de alcool : alungire, distorsie, creste deformate, material paracristalin etc. Modificările enzimelor și cofactorilor cu rol în metabolizarea etanolului, localizate în parte în mitocondrii poate avea o legătură cauzală cu aceste aspecte.

3. Efecte în metabolismul lipidic

Rawat (1978) găsește la fețI de 18 zile și nou-născuți de șobolani, după 4 săptămîni de alcoolizare prenatală per os (cu sol. etanol 6%), creșterea lipidelor totale hepatice (2,5 ori), a trigliceridelor (2 ori) și a acizilor grași neesterificați plasmatici (7 ori). Analiza enzimelor hepatice și a altor parametrii a atestat că, nu este vorba de creșterea sintezei acizilor grași ci probabil de o diminuare a ratei oxidării.

4. Efecte în metabolismul glucidic

Principalul aspect al modificării metabolismului glucidic fetal de către alcoolizarea prenatală este dezvoltarea hipoglicemiei. Herrera și Llobera (1981) constată, la șobolani, după administrare de etanol 25% în apa de băut de-a lungul gestației, scăderea importantă a glicemiei fetale la termen și a concentrației glicogenului în ficat. Tanaka și colab. (1982), găsesc hipoglicemie în ziua 21 a gestației (la șobolani) după alcoolizare pregestațională de 91 — 137 zile (30% etanol în apa de băut).

Există de asemenea date care atestă unele căi posibile ale dezvoltării hipoglicemiei fetale. Astfel, după mai mulți autori, etanolul perturbă sau inhibă gluconeogeneza. Krebs și colab. (1969) și Dich și Tannesen (1980 — citați ambii de Tanaka și colab., 1982) constată scăderea cantitativă a precursorilor, ca piruvatul, oxalacetatul etc. (vezi fig. 34). După Camy și Roe (1983) o alcoolizare îndelungată (7 săptămîni înainte și de-a

lungul gestației cu 35% CDE în regim lichid) reduce activitatea unor enzime gluconeogenetice ca fosfoenolpiruvat carboxikinaza și glucozo-6-fosfataza (fig. 34). Hollstedt și colab. (1980) urmărind raportul lactat

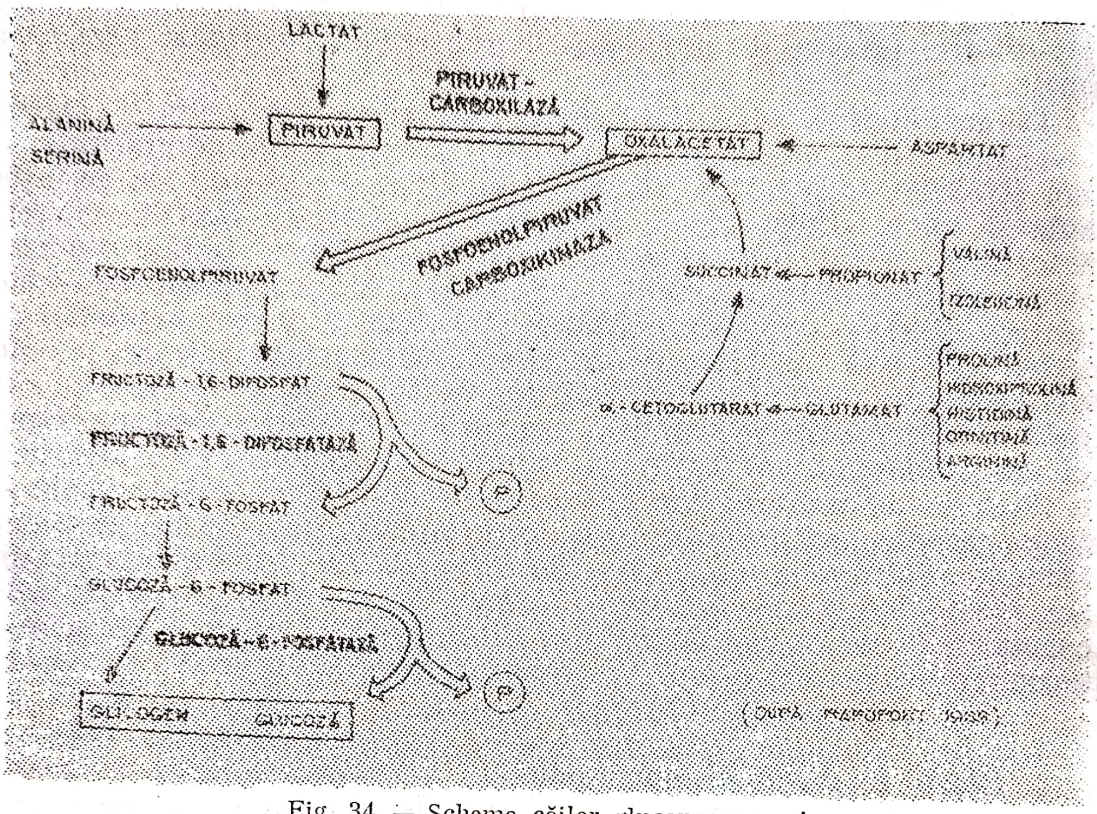


Fig. 34. — Schema căilor gluconeogenezei.

piruvat hepatic la șobolani alcoolizați prenatal de diferite vîrste, constată creșterea raportului (prin scăderea cantității de piruvat — Forsander, 1966, citat de Hollstedt și colab., 1980) și hipoglicemie la vîrsta (greutatea) cea mai scăzută (25 g). Autorii nu ajung la explicația observațiilor dar pun problema inhibării gluconeogenezei.

Hipoglicemia fetală este pusă în legătură patogenetică cu disfuncția SNC (Tanaka și colab., 1982) și cu retardarea pre- și postnatală (Abel, 1979, citat de Tanaka și colab., 1982).

5. Efecte în metabolismul protidic

Prin acțiunea lui asupra barierei placentare (vezi și capitolul „Posibilități etio-patogenetice") etanolul poate influența — printre altele — accesul unor aminoacizi la făt, privindu-l de unii constituenți necesari sintezei proteinelor. Se știe de mult (Morse, 1917, citat de Lin, 1981) că, în sîngele fetal concentrația aminoacizilor liberi este mai ridicată decît în sîngele matern. Pe baza acestei constatări, confirmate și mai recent (Christensen și Streicher, 1948 Glendening și colab., 1961 ; Chadimi și Pecora, 1964 — citați de Lin, 1981) se acceptă că, aminoacizii trec bariera placentară prin transport activ. Acest transport este, după unele rezultate, inhibat în cazul consumului de etanol. Astfel, în experiențele lui Lin

(1981 a, b) după consum de etanol între zilele 6 și 20 (21) de gestație la șobolani, nivelul sangvin fetal al histidinei a fost semnificativ scăzut față de martori, iar trecerea prin bariera placentară a acidului α-amino-izobutiric (^{14}C)-un aminoacid nemetabolizabil — administrat animalului mamă a fost semnificativ redusă.

Influențarea poate interesa și procesul de sinteză a proteinelor, incorporarea unor aminoacizi în cursul acestei sinteze. Rawat (1979) constată că alcoolizarea prenatală (timp de 2 săptămîni) inhibă incorporarea ^{14}C leucinei în proteinele cordului fetal de șobolan. Acțiunea are loc (verificat prin incubarea în vitro a aminoacidului cu ribozomii) la nivelul ribozomilor, nefiind vorba de o eventuală proteoliză. Henderson (1980), controlînd prin incorporarea ^{14}C valinei, sinteza proteică în creierul și cordul fetal de șobolan, găsește după alcoolizare cronică (30 zile înaintea și de-a lungul gestației) oprirea totală a incorporării, iar după alcoolizare acută sau acută pe fond cronic, reducerea sintezei. Rawat (1980) obține prin alcoolizare cronică scăderea incorporării ^{14}C leucinei în proteinele cerebrale, în primele două săptămîni postnatale.

Rezultate recente, obținute de Pennington (1990) pe embrionul de găină sugerează că, sub acțiunea etanolului, în creierul fetal se reduce cantitatea de AMP-ciclic, legarea acestuia de subunitatea reglatoare a enzimei proteinkinază A și fosforilarea subunității reglatoare. Aceste efecte pot determina perturbări esențiale în funcția proteică cerebrală și — în consecință — pot inhiba creșterea encefalului.

O importanță deosebită are influențarea de către etanol a sintezei acizilor nucleici, avînd în vedere rolul lor hotărîtor în sinteza proteinelor, în diviziunea celulară etc. Există, în acest sens cîteva observații. Henderson și Schenker (1977, citați de Dreosti și colab., 1981) determină cantitatea ADN hepatic la șobolani nou-născuți, după alcoolizare în timpul gestației și găsesc o scădere. Henderson și colab. (1979) controlează conținutul în ADN al mai multor organe fetale de șobolan la naștere după alcoolizare acută și cronică. În prima variantă, după administrarea de etanol prin gavaj (10 g/kg în 24 ore) în ziua 11 a gestației, se constată scăderea ADN total în cord (16%), rinichi (26%) și ficat (16%). După administrare în ziua 14 scăderea apare în creier (6%), cord (19%) și rinichi (23%). Dacă concentrația de ADN se exprimă în μg/g țesut nu se constată nici o modificare semnificativă. În a doua variantă (6% etanol în regim lichid, 30 zile înaintea și în cursul gestației) doar în rinichi se constată o scădere de 24%. În schimb, exprimat în μg/g țesut concentrația ADN crește semnificativ în creier (24%), cord (18%), rinichi (22%) și ficat (31%). Atît după alcoolizare acută cît și după ceea cronică organele controlate au o greutate semnificativ scăzută. Confruntînd această scădere cu datele privind concentrația ADN, autorii relevă că, probabil, scăderea în greutate a organelor se datorează pierderii unor componente celulare diferite de ADN.

Sorette și colab. (1980) au găsit la feți de șobolan proveniți de la mame alcoolizate peroral cu 15 resp. 25% CDE următoarele: creșterea cantității totale de ADN/organ în cord și scăderea acesteia în creier, ficat și rinichi sub acțiunea dozei mai mici; creșterea cantității totale de ADN/organ în creier și ficat și scăderea acesteia în cord și rinichi, sub

Scanned with OKEN Scanner

acţiunea dozei mai mari. De menţionat că, doar datele privitoare la creier erau statistic semnificative.

Cercetări efectuate în laboratorul nostru (Gârban şi colab., 1985b, 1986) au evidenţiat la feţi de şobolani, după alcoolizare maternă cronică (20% etanol, în apa de băut ad libitum, 30 zile înaintea şi de-a lungul gestaţiei) şi după alcoolizare maternă între zilele 1 — 20 a gestaţiei (administrare similară) creşterea nesemnificativă a concentraţiei DNA în ficat (exprimat în μg/mg ţesut). Rezultate identice s-au obţinut şi după administrarea etanolului (33%) i.v. în zilele 2 şi 4 a gestaţiei (Gârban şi colab., 1989b). Creşterea uşoară a concentraţiei ADN hepatic în experimentul cu alcoolizare cronică, faţă de creşterea însemnată observată de Henderson şi colab. (1979) în condiţii experimentale similare dar cu dozaj mai redus, este greu explicabilă. S-ar putea invoca diferenţe privind animalele folosite, administrarea etanolului, metodologia determinării ADN ş.a.

Controlul proteinelor serice fetale în experimentul acut (Gârban şi colab., 1989b), efectuat din serul sangvin amestecat al feţilor/animal gestant, a evidenţiat următoarele modificări statistic nesemnificative : hipoalbuminemie şi hiperglobulinemie. În cadrul fracţiunii globulinice α_1-globulinele erau scăzute iar α_2, β- şi γ-globulinele crescute. În acelaşi experiment, valorile privind ureea şi acidul uric erau nesemnificativ crescute.

În sfîrşit un aspect, care interesează sinteza proteică în mod indirect. Thadani şi colab. (1977) au urmărit concentraţia enzimei ornitin decarboxilază, în creierul şi cordul fetal şi neonatal de şobolan (între zilele 19 de gestaţie şi 17 postnatal) după administrare de etanol 6,8% în regim lichid între zilele 13 — 20 de gestaţie. Relativ recente investigaţi atestă că poliaminele (putrescina, spermidina şi spermina) au un rol esenţial în metabolismul celular şi în proliferare (Jäune şi colab., 1978 — citaţi de Alexandre, 1979) fiind considerate reglatori ai sintezei proteice (Raina şi Jäune, 1975 ; Tabor şi Tabor, 1975 — citaţi de Thadani şi colab., 1977). În toate sistemele biologice (culturi celulare, ficat regenerativ etc.) faza iniţială a proliferării se caracterizează prin creşterea activităţii enzimelor implicate în sinteza poliaminelor (printre care şi ornitin decarboxilaza). Pe de altă parte, la o serie de clase şi specii s-a observat creşterea concentraţiei ornitin-decarboxilazei în stadiile precoce ale dezvoltării embrionare. Rezultatele lui Thadani şi colab. (1977) atestă că, sub acţiunea alcoolizării prenatale, se schimbă evoluţia cantitativă a enzimei în ambele organe cercetate, ceea ce sugerează şi o perturbare a sintezei poliaminelor.

6. Efecte în metabolismul hidro-electrolitic

Acest aspect a fost abordat de Abel şi Greizerstein (1981) şi Greizerstein şi Abel (1981). Alcoolizarea femelelor de şobolan între zilele 5 şi 19 ale gestaţiei (6 g/kg etanol/zi) a indus creşterea conţinutului în apă şi în Na a feţilor. Pe de altă parte, administrarea unei doze unice de etanol (6 g/kg) în ziua 20 a gestaţiei, a avut drept consecinţă, pe lîngă creşterea — după 24 ore — a hidratării feţilor şi creşterea conţinutului în Mg, cantitatea de Na şi a altor electroliţi nefiind semnificativ modificată.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste date sugerează posibilitatea unor dereglări hidro-electrolitice în cadrul EFA și necesitatea unor noi cercetări în acest sens.

Datele privind acțiunea etanolului asupra diferitelor laturi ale metabolismului fetal conturează de pe acum unele efecte importante: accentuarea activității ADH și a sistemului MEOS; diminuarea ratei oxidării lipidelor; hipoglicemia fetală (prin perturbarea unor verigi ale gluconeogenezei); depresia sintezei proteice și a ADN; perturbarea balanței hidro-electrolitice.

Evident, nu există încă o imagine cuprinzătoare a modificărilor metabolice dar, majoritatea datelor sînt convergente, ceea ce le crește valabilitatea.

Diferitele modificări detectate pînă în prezent pot contribui la înțelegerea unor căi patogenetice. Astfel, accentuarea oxidării etanolului va putea influența nivelul acetaldehidei în organismul fetal, cu urmările posibile (vezi subcapitolul „Posibilități etiopatogenetice"). Hipoglicemia fetală poate exercita un efect nociv asupra metabolismului și funcțiunilor fetale în general și asupra dezvoltării și funcțiunii S.N.C. fetal în special. Depresia sintezei proteice și a ADN va influența atît procesele de creștere, diferențiere și morfogeneză (componente esențiale ale dezvoltării pre- și postnatale) cît și o serie de funcțiuni fiziologice ale fătului și nou-născutului.

Scanned with OKEN Scanner

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

În paralel cu studiile anatomo-clinice și experimentale, începînd cu anii '70, s-au dezvoltat investigațiile epidemiologice legate de EFA, atît cele descriptive cît și cele analitice. Primele pentru a cunoaște ponderea acestei recent recunoscute entități nosologice cu origine prenatală, iar ultimele pentru a clarifica unele aspecte etio-patogenetice. În asemenea cazuri, cînd este vorba de un sindrom cu origine prenatală deja recunoscut, investigațiile epidemiologice pot într-adevăr furniza contribuți euristice importante. Mai puțin revelatoare s-au dovedit a fi aceste studii (cel puțin pînă în prezent) în descoperirea unor noi factori nocivi prenatali, unor corelații etiologice încă necunoscute. (Nici una din cauzele considerate actualmente sigure ale unor îmbolnăviri de origine prenatală, nu a fost evidențiată prin studii epidemiologice sistematice premergătoare!)

Principalele aspecte epidemiologice studiate ale EFA se pot rezuma în următoarele subcapitole.

1. Frecvența EFA

Datele existente se referă la mai multe țări. Astfel, în Franța, Dehaene și colab. (1977), prin investigații sistematice pe o perioadă de 2 ani, au determinat o frecvență de 1/1000 de nașteri pentru cazurile intens afectate și 1/400 de nașteri pentru cele mai ușoare. Într-un studiu mai recent (Dehaene și colab.. 1981), pe o perioadă de 3 ani, frecvența constatată a cazurilor grave a fost de 1/690 de nașteri (cu mențiunea autorilor că, localitatea unde s-a efectuat cercetarea, nu ar fi reprezentativă pentru întreaga țară, starea materială a majorității populației fiind scăzută).

În Suedia, Ölegard și colab. (1979, citați de Little, 1981) au găsit, la Göteborg, o frecvență de 1/600 de nașteri la cazurile cu simptomatologia puternic exprimată și 1/300 de nașteri cu forme mai atenuate.

În S.U.A., la Seattle, într-un studiu efectuat pe 1529 femei (Hanson și colab., 1978, citați de Streissguth, 1983) frecvența cazurilor cu sindromul dezvoltat a fost de 1/750 de nașteri.

În țara noastră, Dinculescu (1977) dintr-un eșantion de 6093 nașteri studiate, a găsit copii cu diferite grade de afectare cu o frecvență de 1/219 de nașteri (de menționat că era vorba de regiunea viticolă Drăgășani). Această frecvență relativ foarte ridicată merită atenție dacă luăm în

considerare că, Majewski, într-o discuție la un simpozion din 1984, menționa o frecvență de 1/200 de nașteri (dacă se iau în considerare toate gradele de exprimare).

Chiar dacă datele existente sînt încă incomplete, ele sugerează o frecvență impresionantă între limitele aproximative de 1/300 — 1/1000 de nașteri. Dacă luăm în considerare că nivelul de examinare și diagnostic este încă foarte diferit (îndeosebi în ceea ce privește modificările neuropsihice, de comportament și alte modificări subtile), ne mai vorbind de posibilele malformații interne nedetectate la naștere, frecvența mai mare în limitele constatate sau chiar o frecvență reală și mai pronunțată este verosimilă. De altfel, numeroși specialiști epidemiologi, clinicieni și alți cercetători cu experiență au afirmat nu odată că, cel puțin în privința retardării mintale cu origine prenatală, a modificărilor neuro-pshice determinate de factori exogeni, EFA este pe primul loc (vezi West și colab. 1990). Se consideră de asemenea că, pe lîngă sindromul Langdon-Down și spina bifida, EFA constituie cea mai frecventă entitate nosologică a patologiei cu origine prenatală.

2. Studii retrospective

Acest gen de studii efectuat pe grupuri sau eșantioane de diferite mărimi, în marea majoritate a cazurilor pe baza datelor anamnestice furnizate de documentele instituțiilor sanitare sau direct de persoanele în cauză (resp, de anturajul acestora) poate cuprinde — în cazul investigării EFA — două aspecte principale:

a) Stabilirea consumului pre- și intragestațional (pe baza celor sus amintite) și stabilirea stării la naștere (și dezvoltarea neonatală) a descendenților cu consum matern de diferite grade, tot astfel „precizat". Din datele obținute se pot trage — în principiu — unele concluzii privind simptomatologia, patogeneza etc. În general, asemenea investigații teratologice se lovesc de dificultăți multiple: lipsa unor date anamnestice singure, multitudinea factorilor potențial nocivi, care ar putea interveni etc. În cazul embrio- și fetopatiei alcoolice dificultățile se amplifică, datele privind consumul de băuturi suferind de amnezie voită, de tăinuire a situației reale. Situația este ceva mai promițătoare în cazul cînd studiul reprezintă doar una din componentele unor investigații de altă natură. Astfel, Russell (1977) a publicat datele copiilor născuți de mame cu anamneză alcoolică dintr-o secție de psihiatrie, din care s-a putut constata o creștere la dublu a numărului de prematuri și la triplu a retardărilor intrauterine față de media generală a populației. Plant (1984) a publicat datele retrospective obținute în prima fază a unui studiu prospectiv (pe 1008 gravide) privind „probleme obstetricale" legate de sarcinile anterioare, corelate cu consumul de alcool în săptămîna premergătoare interogării. (De remarcat că 70,8% din femeile interogate au redus consumul de alcool în timpul gravidității!) S-a găsit o corelație semnificativă între mortinalitate, avort spontan, avort provocat, copii handicapați fizic și psihic în sarcini anterioare și consumul de alcool.

b) Date mai multe și mai veridice s-au obținut prin studiul retrospectiv al descendenței unor femei găsite alcoolice (înaintea concepției și gravidității și în timpul acesteia).

Scanned with OKEN Scanner

Prima investigaţie de acest tip a fost realizată de Sullivan (1899) (vezi subcapitolul „Scurt istoric"). După o foarte lungă „pauză" Şurighin (1974, citat de Streissguth, 1983) găseşte la 23 copii ale unor mame cu alcoolism avansat grave tulburări precoce ale SNC, 14 din aceşti copii fiind retardaţi mintal.

Jones şi colab. (1974, citaţi de Streissdth, 1983) folosind date selectate dintr-un program de investigaţii pe 50 000 de gravide, au comparat descendenţii a 23 mame alcoolice cu copii a 46 femei martore. S-a constatat creşterea mortalităţii perinatale (17% faţă de 2%!), o frecvenţă mai mare a retardării şi a cazurilor etichetate retrospectiv drept EFA (43% faţă de 0% la martori). Cazurile au fost testate pentru inteligenţă la 7 ani, media IQ la descendenţii alcoolicelor găsindu-se sub 80. Este semnificativ că Majewski (1978), în RFG, constată la descendenţii a 21 femei alcoolice aceeaşi frecvenţă a sindromului (43%) în cazul gradului avansat de alcoolism. Într-un studiu făcut pe femei internate la un spital din Cleveland, Sokol (1980, citat de Little, 1981) găseşte la copiii mamelor alcoolice (1,7%) creşterea riscului de abruptio placentae, a retardării intrauterine şi a apariţiei unor malformaţii. Little şi colab. (1980) au investigat copii de la 100 femei alcoolice (dinaintea graviditătii) dintre care 50% au încetat să consume alcool în timpul sarcinii. Nici greutatea scăzută la naştere, nici IQ scăzut faţă de martori, nu au fost influenţate în mod semnificativ de abstinenţa din perioada graviditătii. În cercetarea amintită, Dinculescu (1977) a găsit la copiii mamelor alcoolice, pe lîngă sindromul malformativ menţionat anterior, 70,4% prematuri şi dismaturi (faţă de 2,8% la mame nealcoolice) şi o mortalitate infantilă de 30%. Aronson şi colab. (1981, citaţi de Streissguth, 1983), într-un studiu retrospectiv pe 99 copii de la 30 mame alcoolice, au constatat o incidenţă de 5 ori mai mare a greutăţii scăzute la naştere, de 10 ori mai mare a deficienţei de creştere raportate la vîrsta gestaţională, de 2 ori a naşterilor premature. 35% din copii aveau IQ între 70—85, 13% mai mic decît 70, 50% prezentau simptome de leziuni cerebrale şi 50% aveau probleme psiho-sociale.

În 1981, Czeizel şi colab. au publicat — în cadrul unei monografii — rezultatele unui studiu al descendenţilor femeilor alcoolice din Budapesta (552 copii de la 323 femei). Dintre constatările mai importante cităm: scăderea greutăţii la naştere ($\bar{X}$ 2741 faţă de $\bar{X}$ 3098 la martori şi la cei cu consum redus); scăderea înălţimii medii şi a circumferinţei medii a craniului; creşterea frecvenţei malformaţiilor minore (vezi capitolul „Sindromul anatomo-clinic"); frecvenţa crescută a anomaliilor majore (17,7%) (cu remarca autorilor că prezenţa lor nu este cel mai caracteristic indice al sindromului).

Tanaka şi colab. (1981) au publicat rezultatele unui studiu efectuat în Japonia, pe 26 copii născuţi de mame alcoolice (consum mediu zilnic 110 ml etanol absolut sau mai mult). Principalele modificări constatate au fost retardarea prenatală, greutate scăzută la naştere (42%), IQ scăzut, dezvoltare motorie defectuoasă, dismorfie cranio-facială puţin exprimată, dermatoglife aberante.

Hollstedt şi colab. (1983) au analizat retrospectiv descendenţii unor femei tratate pentru alcoolism în Secţia de boli alcoolice a Spitalului Karolinska din Stockholm, comparînd copii rezultaţi din sarcini înaintea

Scanned with OKEN Scanner

și după începerea consumului susținut de alcool, folosind și un grup de martori fără antecedente alcoolice. S-au găsit efecte semnificative privind scăderea greutății la naștere, scăderea lungimii și creșterea incidenței anomaliilor structurale (fără caracteristicile tipice ale sindromului alcoolic).

Într-un studiu retrospectiv efectuat pe un eșantion de 10.028 copii de diferite vîrste, examinați sau internați în Clinica de Psihiatrie Infantilă Timișoara, Fazakas-Todea (1991) a semnalat unele aspecte ale efectului posibil al consumului matern și patern de băuturi alcoolice. Astfel, consumul matern a fost prezent în anamneză în 0,3% iar cel patern în 5,5% din cazurile studiate. Frecvența consumului biparental a fost de 0,1% (cifre aproximative datorită surselor de erori!). Din cazurile cu antecedente alcoolice 10% au fost prematuri iar 34% arătau retardare intrauterină (greutate și lungime scăzută la naștere). Majoritatea copiilor în cauză prezentau o susceptibilitate crescută față de infecții respiratorii, gastro-intestinale, ale căilor urinare, meningeale etc. și diferite tulburări ale S.N.C. : retardare mintală (IQ între 50 — 70), instabilitate psiho-motorie, tulburări de activitate, de vorbire, dificultăți la învățătură s.a. În cazul mamelor cu mai mulți copii au fost afectați mai frecvent ultimii născuți (vezi și Majewski, 1979). În majoritatea cazurilor s-a semnalat perturbarea mediului familial.

3. Studii prospective

Datele cele mai semnificative le pot furniza studiile prospective cu investigarea anamnestică în timpul gravidității a consumului de alcool și urmărirea în continuare a copiilor născuți. Trebuie însă precizat că și aceste studii întîmpină unele greutăți : anamneza privind consumul prezintă și în acest caz coeficientul de nesiguranță deja amintit ; numărul cazurilor investigate trebuie să fie suficient de mare pentru a da posibilitatea unei evaluări statistice corespunzătoare (de pildă, pentru a obține un eșantion de 50 gravide alcoolice studiul trebuie să cuprindă 17 000 de gravide — Czeizel, 1981).

Există de pe acum cîteva studii prospective. Oullette și colab. (1977, citați de Little, 1981) au studiat descendenții a 322 gravide de la Spitalul Municipal din Boston (52% cu abstinență sau cu un consum minim, mai puțin decît odată pe lună ; 39% cu consum mediocru pînă la consum mediu zilnic de 45 ml etanol ; 9% cu consum masiv, peste 45 ml etanol medie zilnică). La cele cu consum masiv s-a înregistrat : creșterea numărului de retardați la naștere (3x), cu scăderea greutății, lungimii și circumferinței capului ; creșterea incidenței malformațiilor minore și majore ; simptome neurologice mai marcate, îndeosebi dificultăți la supt, care împreună cu microcefalia (11,9% în grupul cu consum masiv față de 0,36% în grupul celor mediocrii) a fost simptomul cel mai caracteristic detectat. Din același eșantion, un studiu separat (Rosett și colab., 1980, citați de Little, 1981) a constatat o îmbunătățire a parametrilor de creștere la descendenții femeilor cu consum masiv care, în al 3-lea trimestru au scăzut consumul. Little (1977) a studiat în mod special relația dintre cantitatea de alcool consumată în perioada pregestațională (6 luni) și în cursul a 8 luni de sarcină și greutatea la naștere. Studiul efectuat pe 700 gravide a

Scanned with OKEN Scanner

evidenţiat o scădere a greutăţii la naştere după consumul de 30 ml/zi etanol absolut, dependentă de perioada consumului : în medie 90,8 g după consum pregestaţional şi în medie 160 g după consum în etapa tardivă a graviditătii.

Mai multe lucrări ale cercetătorilor din Seattle (Hanson şi colab., 1978 ; Martin şi colab., 1977 ; 1979 — citaţi de Little, 1981 ; Landesman-Dwyer şi colab., 1978, 1983 — citaţi de Streissguth, 1983 ; Streissguth şi colab., 1981 ; Little, 1981) au analizat rezultatele unor investigaţii prospective începute în 1975 pe 1529 femei gravide (împărţite într-un grup cu risc — băutoare ocazionale, zilnice, intoxicate în cursul sarcinii — şi într-un grup martor — cu consum rar sau abstinenţă). Datele au fost ajustate pentru fumat, consum de cafea, de medicamente şi pentru alte variabile. S-a constatat o corelaţie semnificativă a consumului de etanol cu următoarele modificări la naştere : retardare prenatală, indici Apgar scăzuţi, dificultăţi la supt, modificări comportamentale neonatale, frecvenţa mărită a anomaliilor minore combinate cu greutate scăzută la naştere şi microcefalie. Reexaminarea la 8 luni (468 copii) a arătat o dezvoltare psihică şi motoare retardată precum şi lungimea şi greutatea scăzută.

Harlap şi colab. (1979, citaţi de Little, 1981) s-au concentrat într-un studiu prospectiv efectuat pe 39.019 gravide din California pe corelaţia dintre avortul spontan şi consumul de alcool pre- şi intragestaţional. La femeile cu consum mediu de 1 — 2 băuturi/zi, riscul avortului în trim. II. era dublu faţă de abstinente. În cazul consumului mai mare, riscul l-a ridicat la 3,5 ori faţă de martori. Studiul lui Mau şi Netter (1974, citaţi de Little, 1981) din RFG, pe 5.200 gravide a arătat acelaşi risc crescut de avort, iar un studiu retrospectiv al lui Warburton şi colab. (1979, citaţi de Little, 1981) a evidenţiat că, avortul spontan a survenit la aproape 5 ori mai multe gravide băutoare zilnice decît la martorii abstinenţi.

Kaminsky şi colab. (1981) au analizat rezultatele a două studii prospective efectuate între 1962 — 1969 resp. 1976 — 1977 pe un total de 10814 gravide din diferitele spitale din Paris. Din femeile interogate 5,5% resp. 1,6% au fost băutoare „moderate" sau „intense" (mai mult de 45 ml etanol absolut/zi sub formă de diferite băuturi). Nu s-a găsit o corelaţie a consumului cu incidenţa malformaţiilor majore. În schimb, s-a constatat o mortinatalitate crescută (studiul 1), scăderea greutăţii placentare, scăderea greutăţii la naştere. Efectele au apărut îndeosebi după consumul de bere.

Rosett şi colab. (1983) au studiat într-un studiu prospectiv efectul consumului rar, moderat sau masiv * şi a reducerii consumului masiv în trim. III al sarcinii, la 469 copii născuţi de 937 gravide interogate în cursul graviditătii. Rezultatele s-au ajustat luîndu-se în considerare 12 factori „perturbanţi". S-a constatat : retardare prenatală şi creşterea incidenţei malformaţiilor după consum masiv ; lipsa retardării dar creşterea incidenţei malformaţiilor după reducerea consumului masiv în trim. III al

* consum rar : consum mai rar decît odată/lună şi niciodată 5 băuturi la ocazie ; consum masiv : minimum 5 băuturi la ocazie şi 45 băuturi/lună ; consum moderat : între celelalte două ;
1 băutură = 15 ml etanol absolut.

Scanned with OKEN Scanner

sarcinii. În cazul consumului rar sau moderat nu s-au observat modificări semnificative. Într-un studiu prospectiv efectuat pe 1008 gravide (8% abstinente, restul consumătoare moderate) cu 1012 copii născuţi, Plant (1985, citat de Majewski, 1987) nu a putut evidenţia nici un caz de embrio- şi fetopatie alcoolică.

Într-un studiu recent, Russell şi Skinner (1988) propun şi aplică metoda de interogare a gravidelor asupra consumului de băuturi pregestaţional (înlăturînd astfel unele handicapuri, reţineri şi declararea unor date diminuate privind consumul intragestaţional). Pe baza corelării datelor obţinute de la 531 gravide (în cursul trimestrului 1, 2 sau 3 al sarcinii) cu datele înregistrate la naştere, s-a găsit o corelaţie pozitivă între cantitatea de etanol consumată pe zi şi avortul spontan resp. indicii Apgar scăzuţi, precum şi între consumul „problemă" (determinat pe baza unui chestionar special — vezi şi capitolul „Prevenire şi tratament") şi retardarea intrauterină, îndeosebi privind circumferinţa capului. În legătură cu această direcţie de investigare epidemiologică, am dori să precizăm următoarele : după părerea noastră ea ar putea deschide o posibilitate, cel puţin de eficienţă relativă, pentru decelarea unei posibile *blastopatii alcoolice* şi la om (vezi şi capit. „Blastopatia alcoolică experimentală"). Date privind consumul pregestaţional de băuturi s-ar putea — cu un oarecare scepticism — extrapola şi la primele zile ale graviditâţii şi releva astfel, posibile influenţe nocive preimplantaţionale. Aceasta mai ales în cazurile în care consumul se întrerupe imediat după ce sarcina devine cunoscută. În mod evident, ar fi vorba doar despre o *participare* posibilă a influenţelor nocive preimplantaţionale la inducerea unor componente ale EFA.

După cum reiese din studiile citate, pe lîngă mortinatalitate, mortalitatea neonatală, frecvenţa avorturilor spontane, incidenţa diferitelor malformaţii structurale ş.a. care arată o creştere variabilă, descendenţii femeilor băutoare prezintă practic constant una din simptomele caracteristice ale EFA : retardarea creşterii prenatale cu greutate scăzută la naştere. În această privinţă merită să menţionăm în completare unele date semnificative. Astfel, într-un studiu retrospectiv pe mai mult decît 300 cazuri. Abel (1983) găseşte la descendenţii „alcoolizaţi" o greutate medie la naştere de 2000 g, faţă de media normală în SUA, de 3300 g (Querec şi Spatley, 1978 — citaţi de Abel, 1985). Autorii citaţi menţionează dealtfel, că 75% din copii cu EFA au greutatea la naştere sub 2500 g faţă de 7% din populaţia generală. Little (1977) relatează o constatare semnificativă (dintr-un studiu prospectiv realizat pe un lot de peste 800 femei) : 2 băuturi/zi consumate în cursul perioadei tardive a graviditâţii înseamnă implicit reducerea cu 160 g a greutăţii la naştere. Luînd în considerare consumul unei femei alcoolice — 14 băuturi/zi — scăderea ar fi de 1120 g, ceea ce dă o greutate medie la naştere de 2200 g, valoare foarte apropiată de cea citată mai sus (Abel, 1983).

4. Urmărirea evoluţiei copiilor afectaţi

În completarea studiilor epidemiologice retro- şi prospective unele colective au reuşit să *urmărească* soarta unor copii cu EFA stabilit, înregistrînd evoluţia principalelor simptome morfo-funcţionale. Se cunosc

în prezent mai multe asemenea investigaţii. Josub şi colab. (1981, citaţi de Streissguth, 1983) au urmărit evoluţia a 3 copii pînă în adolescenţa tardivă. Doi din ei au rămas cu IQ scăzut iar unul din ei moderat retardat.

Colectivul din Seattle a publicat rezultatele urmăririi diferitelor eşantioane. Un lot de descendenţi de la 500 femei gravide (dintr-un studiu prospectiv mai amplu), jumătate băutoare masive şi jumătate abstinente sau băutoare rare, a fost reexaminat la 4 ani, privind dezvoltarea atenţiei. Datele, ajustate pentru numărul de ordin a naşterii, starea educaţională maternă, nutriţie şi consum de cafea, atestă că, consumul matern de alcool în graviditatea precoce este corelat la această vîrstă cu scăderea atenţiei şi cu prelungirea timpului de reacţie (consumul de nicotină a dat rezultate similare) (Streissguth şi colab., 1984). Efectele au arătat o relaţie doză-efect continuă (fără prag). După părerea autorilor (Streissguth şi colab., 1984) cele constatate ar oglindi „o perturbare a transmiterii centrale a informaţiei". Se subliniază totodată că riscul unor asemenea modificări la 4 ani apare doar după consum ridicat (mai mult decît 59 g etanol absolut zilnic). Din partea aceluiaşi colectiv, Streissguth şi colab. (1985) au urmărit 8 din cei 11 copii care au constituit cazuistica primei analize din 1973, timp de 10 ani, deci pînă în adolescenţă. Principalele constatări au fost următoarele : nici unul din copii nu prezenta dezvoltare intelectuală normală (4 slab şi 4 intens handicapaţi), IQ fiind, la cei cu sindrom iniţial puternic exprimat între 20 — 57, iar la cei cu sindrom iniţial slab exprimat în jurul a 80. În schimb, hiperactivitatea iniţială la cazurile grave a cedat. Copiii cu dismorfism cranio-facial pregnant prezentau după 10 ani, cea mai pronunţată microcefalie, statura cea mai mică şi funcţiile intelectuale cele mai scăzute (fig. 35 A, B, C, D).

S-a constatat de asemenea că, factorul predictiv major îl constituie gradul consumului de alcool matern. De remarcat că, îmbunătăţirea dezvoltării social-emoţionale depinde de ameliorarea ambianţei familiale sau de trecerea copilului într-o ambianţă normală, adoptivă.

În studiile lui Spohr şi Steinhausen (1984, 1987) un lot de copii cu EFA a fost, după examinarea iniţială, reexaminat, parţial, la un interval de 3—4 ani. S-au constatat ameliorări în privinţa unei serii de simptome psihice şi neuro-psihice ca : alimentaţie, neîndemînare motorie, deficienţe ale concentrării, sociabilitate, irascibilitate, labilitatea emotivă, fobii. Pe de altă parte, se subliniază persistenţa altor simptome, în primul rînd a hiperactivităţii şi a deficienţelor de concentrare. Ameliorări s-au înregistrat şi în privinţa testelor psihologice (inteligenţă, vorbire etc.), dar numai la o parte a copiilor ne mai vorbind de cîteva cazuri, cu puternică retardare psihică (IQ <70) iniţială la care situaţia a rămas practic neschimbată. Este de remarcat că, în problema activităţii şcolare ameliorarea a fost practic absentă. Aspectul inedit al studiului îl reprezintă însă constatarea că, la reexaminare, dismorfia cranio-facială şi alte simptome morfo-fiziologice apar semnificativ ameliorate (s-a putut înregistra o regresie a retrogeniei, a epicantusului, a hipotoniei musculare, a ptozei, a palatului înalt, a strabismului, a blefarofimozei şi a defectelor cardiace)*. Totuşi, cu toate că, retardarea şi microcefalia arătau şi ele o regresie, caracterului disproporţionat al datelor biometrice (cu predominenţa rămînerii în urmă a creşterii capului) a persistat.

* datorită închiderii unor defecte septale sau unor intervenţii chirurgicale

Cele mai recente contribuţii ale colectivului din Seattle aduc noi date obţinute în cadrul unui program de „urmărire" (care a furnizat şi datele menţionate anterior). Streissguth şi colab. (1990) analizează efectul tardiv (la vîrsta medie de 7 1/2 ani) al consumului pre- şi intragesta-

Fig. 35. — Copil cu EFA la vîrstele : A — 1 zi ; B — 8 luni ; C — 4 1/2 luni ; D — 8 ani (după Streissguth şi colab., 1984).

ţional moderat de alcool, la 486 copii (261 băieţi şi 225 fete). Metodologia folosită a cuprins : determinare IQ, teste neuro-psihologice, teste de performanţă, testarea atenţiei şi a timpului de reacţie, măsurători şi fotografieri, teste de comportament, starea sănătăţii, controlul ambianţei, informaţii de la cadre didactice. Principalele constatări subliniate de autori au fost : consumul de două sau mai multe băuturi zilnic în timpul graviditătii, duce (la vîrsta cercetată) la o scădere de 7 puncte a IQ : consumul de cinci sau mai multe băuturi în anumite ocazii se corelează cu performanţe scăzute la învăţătură, indeosebi la citit şi la matematică. În privinţa sursei acestor deficienţe, se menţionează probleme de atenţie, găsite la copii în cauză, cu ocazia unor examinări anterioare.

Streissguth şi colab. (1991) analizează situaţia a 61 adolescenţi şi adulţi (între 12 şi 40 ani) cu diagnosticul la naştere de EFA ori de „efecte alcoolice fetale", ajungînd la următoarele concluzii : dismorfismul facial se atenuează după pubertate, cu persistenţa mai frecventă a fisurii pal-

pebrale scurte, a filtrum-ului netezit şi a vermilionului buzei superioare înguste : IQ fost în medie de 68, însă cu o însemnată variabilitate şi cu scăderi mai importante la cei cu diagnostic EFA ; persistă deficienţe de concentrare, atenţie, judecată şi abstracţie, probleme de adaptabilitate socială şi scăderea performanţelor la citit şi la matematică. Practic nici unul în cei controlaţi nu era independent în privinţa locuinţei şi venitului. Făcînd o comparaţie cu adolescenţi suferind de sindromul Langdon-Down (studiaţi de Harris 1988) autorii remarcă că, la aceştia apar modificări comportamentale importante într-un procentaj de 15 — 32% faţă dè 62% la lotul examinat în lucrare. Merită citate ultimele fraze ale studiului „Sindromul alcoolic fetal" (EFA, după terminologia adoptată de noi) nu este doar o boală a copilăriei. Există o progresie previzibilă, pe termen lung, pînă la perioada adultă, în cadrul căreia comportamentul maladaptativ reprezintă principala incitare la tratament. Expunerea intragestaţională la etanol poate cauza un spectru larg de modificări cu implicaţii fizice, mintale şi comportamentale de-a lungul întregii vieţi".

5. Relaţia doză-efect

Datele prezentate pînă acum relevă faptul că, în prezent este greu să se stabilească o limită inferioară a consumului de alcool, sub care riscul încetează. Rezultatele converg mai mult spre constatarea că, atît consumul moderat cît şi cel mediocru trebuie considerat factor de risc, incidenţa şi gravitatea efectelor crescînd odată cu creşterea consumului (Hanson şi colab., 1978, citaţi de Little, 1981 şi alţii). În acest sens, este semnificativ faptul subliniat de Majewski (1979) şi de alţi autori că, în cazul unor femei alcoolice, simptomele se agravează la descendenţii proveniţi din sarcini succesive (odată cu agravarea „bolii" alcoolice).

Foruri competente din Statele Unite (Departamentul Sănătăţii şi Educaţiei şi Institutul Naţional pentru abuzul de alcool şi alcoolism) au preconizat limitarea consumului de băuturi al femeilor la 24 g alcool absolut/zi *.

Există şi păreri foarte categorice : Leiber (1978) afirmă că (în publicaţia DOFONOS care cuprinde probleme actuale de nosologie clinică şi semiotică), datorită consumului de alcool, îndeosebi în timpul primului trimenon pot apare : 30—50% mortalitate prenatală, diferite anomalii structurale, creşterea de 10 ori a mortalităţii perinatale, perturbări fizice şi psihice postnatale. Chiar 60—80 g alcool/zi (cca. 500 ml vin sau 6—8 sticle de bere) par a fi teratogene. Cu toate că, afirmaţiile citate nu sînt încă toate suficient de fundamentate, esenţialul rămîne valabil, ba mai mult, cantitatea care reprezintă un risc apare, conform datelor mai noi, chiar mai scăzută.

De asemenea, pentru relaţia doză-efect este demonstrativă situaţia prezentată de Rosett şi colab. (1977) (vezi tabelul 25)

---

* Luînd în considerare concentraţia medie de alcool a principalelor băuturi (bere : 4%, vin : 12%, băuturi distilate : 45%) o doză obişnuită de băutură conţine (în ordinea de mai sus) 12,14 şi 14 g de alcool absolut (Medical WORLD News, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Şi mai semnificativă este constatarea lui Joffe şi Chernick (1988, citat de West şi colab., 1990): noi-născuţi expuşi prenatal alcoolului arătau modificări patologice ale EEG. Copii unor băutoare ocazionale (binge-drinkers) prezentau modificări mai accentuate decît descendenţii unor femei cu alcoolism cronic!

Tabelul 25

Corelaţia dintre frecvenţa unor simptome EFA şi gradul consumului de alcool (după Rosett şi colab., 1977)

Evaluarea noului născut N = 232	Rar N = 136	Moderat N = 109	Masiv N = 37	Semnificaţia diferenţei
Normal	91 (67%)	64 (59%)	11 (30%)	$P < 0{,}001$
Anomalii congenitale				
Total	11 (8%)	16 (15%)	12 (32%)	$P < 0{,}001$
Majore	5 (4%)	5 (5%)	6 (16%)	$P < 0{,}01$
Minore	6 (4%)	11 (10%)	6 (16%)	$P < 0{,}01$
Perturbarea creşterii				
Mic. pt. vîrsta gest.	11 (8%)	8 (7%)	10 (27%)	$P < 0{,}01$
Prematur	7 (5%)	4 (4%)	6 (16%)	$P < 0{,}05$
Postmatur	11 (8%)	12 (11%)	7 (19%)	nesemnif.
Defecte funcţionale				
Nervozitate	13 (10%)	12 (13%)	12 (32%)	$P < 0{,}01$
Hipotonie	16 (12%)	11 (10%)	7 (19%)	nesemnif.
Supt dificil	9 (7%)	3 (3%)	5 (13%)	nesemnif.

6. Studiul unor factori asociaţi

În aprecierea epidemiologică a efectelor consumului de alcool înaintea sau în timpul sarcinii trebuie ţinut cont de faptul că, alcoolismul, consumul mai mult sau mai puţin regulat de băuturi alcoolice se asociază cu o serie de factori care pot (sau nu) influenţa soarta descendenţilor. Pentru a sugera importanţa presumptivă a acestor factori reproducem parţial după Alpert şi colab. (1981, tabelul 26), datele referitoare la unele caracteristici demografice, uz de substanţe şi caracteristici ale sarcinii care arată o corelaţie semnificativă cu consumul masiv de alcool în comparaţie cu întregul eşantion studiat (în cadrul unui studiu de la Boston, SUA).

Evident, exemplele din tabel nu epuizează asocierile posibile. Pe de altă parte, nici semnificaţia statistică nu trebuie absolutizată: diferenţe chiar nesemnificative ar putea atrage atenţia asupra unor factori cu importanţă din punct de vedere biomedical.

Am mai amintit (vezi subcapitolul introductiv) că, începînd cu primele investigaţii adevărate şi pînă în prezent, s-a menţinut ideea după care efectele prenatale ale alcoolismului, ale consumului de alcool s-ar datora — parţial sau chiar total — unor factori asociaţi, în primul rînd factorilor sociali şi nutriţionali respectiv (mai recent) fumatului. Mai mult

decît atît, nu a dispărut nici azi părerea, cu toate rezultatele neechivoce ale studiilor experimentale şi epidemiologice, după care sindromul alcoolic ar fi de fapt indus postnatal, în primul rînd prin factorii sus amintiţi.

Tabelul 26

Influenţa consumului masiv de alcool asupra frecvenţei unor factori nocivi prenatali potenţiali asociaţi (după Alpert şi colab., 1981)

	Întregul eşantion (n: 1654)		Băutori masivi (n: 36)	
	%	N	%	N
A. *Caracteristici demografice*				
— fără ocupaţie	49,5	803	75	27
B. *Uz de substanţe*:				
— fumat intens	13,5	212	42,9	15
— sedative, tranchilizante în timpul sarcinii	2	32	13,9	5
— marijuana	14	229	42,9	15
C. *Caracteristici gestaţionale*:				
— accidente	3,7	61	13,9	5
— fără trat. cu vitamine	8,4	137	31,4	11
— fără trat. cu fier	9	147	28,6	10

Fără a nega importanţa factorilor sociali, trebuie subliniat, pe baza multiplelor studii epidemiologice din literatura aferentă, că aceştia acţionează prin (eventuala) mărire a incidenţei alcoolismului, a consumului de băuturi alcoolice şi pot influenţa postnatal evoluţia în continuare a EFA (tratament, şcolarizare specială, ambianţă directă, nutriţia etc.). Löser şi Ilse (1987) au analizat condiţiile familiare şi sociale în care au crescut 131 copii cu embrio- şi fetopatie alcoolică diagnosticată. Pe baza datelor obţinute autorii apreciază că, noxa alcoolică prenatală fiind esenţială, condiţiile familiare precoce (îngrijire insuficientă, relaţia copil-părinţi perturbată, stresuri ş.a.) pot agrava starea iniţială a copiilor sau pot încetinii recuperarea unor defecte. În consecinţă, se subliniază importanţa plasării copiilor în cauză la părinţi adoptivi.

Sîntem datori să menţionăm că, în multe ţări, au apărut aprecieri foarte sceptice privind realitatea riscului EFA. Astfel, pe baza unui studiu prospectiv efectuat în Scoţia pe 1000 femei gravide (luaţi în evidenţă în luna a 3-a) Plant şi Plant (1987) accentuează corelaţia multiplă a abuzului de alcool cu variaţi factori nocivi potenţiali şi considera că „pericolele posibile ale consumului matern de alcool în timpul sarcinii au fost — în unele cazuri — exagerate. Sindromul alcoolic fetal apare ca un fenomen rar, cel puţin în Europa". Fără a nega rezultatele negative raportate de autori, nu putem fi de acord cu această concluzie generală. Este posibil — dar pentru stabilirea acestui fapt eşantionul autorilor nu este suficient — ca în unele ţări EFA să apară într-adevăr mai rar. Referindu-se însă la Europa (la care se referă şi autorii amintiţi) nu putem trece peste datele

din RFG, Franţa, Suedia care atestă o frecvenţă ridicată (vezi subcapitolul „Frecvenţa EFA" al capitolului de faţă) şi la care se adaugă alte multe constatări similare în SUA şi alte ţări.

În ceea ce priveşte ceilalţi doi factori asociaţi, potenţial importanţi, nutriţia şi fumatul, redăm mai jos, succint, constatările esenţiale :

Fumatul. Toate datele existente converg spre a susţine că, alcoolismul, consumul intens de băuturi alcoolice se asociază cu un consum ridicat de nicotină. Aceasta reiese şi din datele citate de Alpert şi colab. (vezi tabelul 26), după care, dintre băutoarele masive 42,9% erau fumătoare intense (faţă de 14% din întregul eşantion de gravide studiat). De un interes şi mai mare pentru problema noastră este faptul că, după cum reiese de pildă dintr-un studiu al lui Kuzma şi Kissinger (1981), efectuat pe 12406 femei gravide, o însemnată parte a acestora fumează pe lîngă consumul de băuturi (22,4% au fumat de-a lungul sarcinii mai puţin de un pachet de ţigări/zi iar 12,6% mai mult de un pachet). Într-un alt studiu, mai recent (Barr şi colab., 1984), efectuat la Seattle, din 462 gravide interogate, 19% fumau 3/4 pachet/zi sau mai mult, iar 81% mai puţin.

Datele mai multor investigaţii citate de Barr şi colab. (1984) atestă că fumatul în timpul sarcinii poate fi corelat cu scăderea înălţimii, greutăţii şi a circumferinţei capului la naştere. Analiza corelaţiei dintre consumul de alcool şi fumat a arătat că, pe cînd scăderea acestor caracteristici datorită alcoolului persistă şi la vîrsta de 8 luni, cea care se datorează fumatului nu mai este semnificativă. Trebuie însă subliniat că la această vîrstă efectul consumului de alcool şi al fumatului apar ca fiind factori aditivi. Deci : efectul nociv al fumatului în timpul sarcinii se adaugă celui indus de consumul de băuturi alcoolice dar nu este răspunzător pentru dezvoltarea EFA.

Spre deosebire de caracterul aditiv al fumatului unele investigaţii experimentale pe şobolani (Leichter, 1989) sau pe şoareci (Peterson şi colab., 1981 citaţi de Leichter, 1989), care combină acţiunea prenatală a consumului de alcool cu cel al fumului de ţigară, sugerează mai curînd un efect sinergic, potenţator.

Nutriţia. Din literatura accesibilă nu cunoaştem investigaţii epidemiologice speciale, ţintite, privind corelaţia dintre deficienţele nutriţionale materne şi componentele EFA. Există însă unele studii experimentale în această privinţă, care, în majoritatea lor se referă la posibilul rol patogenetic al malnutriţiei privind îndeosebi perturbarea „barierei" placentare şi a metabolizării unor factori nutriţionali (vezi capitolul „Acţiunea alcoolului asupra metabolismului fetal"). Drept completare la „impresia" epidemiologică citãm doar două studii, care au încercat să evidenţieze mai clar cota parte a malnutriţiei materne în dezvoltarea sindromului. Ambele se bazează pe un tip de model experimental în care efectul alcoolizării este comparat cu efectul unui grup de martori hrăniţi, compensator, cu o hrană îmbogăţită în factori nutritivi. În prima lucrare (Wiener şi colab., 1981 — citaţi de Goad şi colab., 1984) la femele de şobolan hrănite cu regim lichid conţinînd 5% etanol, s-a redus cu cca. 50% consumul de hrană, iar feţii au fost retardaţi. La un alt lot (ce-i drept cu doar 7 animale) cu regim alimentar „fortificat" cu proteine nu a apărut efectul retardant, ceea ce ar indica rolul patogen al malnutriţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Goad şi colab. (1984) au controlat la şobolani efectul regimului alimentar şi al alcoolizării pe următoarele variante (între zilele 0 — 17 a gestaţiei pînă la prima săptămînă înaintea împerecherii) : 1) regim lichid ; 2) regim lichid + 4,1% etanol ; 3) regim lichid cu „alimentare-pereche" ; 4) regim lichid „fortificat" cu proteine, glucide, vitamine şi săruri minerale ; 5) regim lichid „fortificat" + 4,1% etanol. Analiza rezultatelor a relevat că, scăderea consumului de hrană a indus scăderea indicelui de fertilitate şi a numărului mediu de embrioni/animal mamă. Atît scăderea consumului de hrană cît şi consumul de etanol a perturbat dezvoltarea intrauterină, constatîndu-se un efect aditiv asupra greutăţii şi lungimii fetale (scădere). În privinţa anomaliilor apărute (în primul rînd omfalocel) rezultatele n-au fost concludente. Deci, şi această investigaţie experimentală indică un rol cert jucat de malnutriţie în efectul consumului de etanol, fără ca să fie vorba de un efect exclusiv.

Alţi factori, a căror asociere ar putea fi de fapt cauza dezvoltării parţiale sau totale a componentelor EFA deocamdată nu s-au putut identifica (s-ar putea implica teoretic factori ca cel geografic etc.). Odată cu creşterea abuzului privind băuturile alcoolice creşte — în anumite ţări— şi consumul simultan al acestora şi al diferitelor droguri. După Frank şi colab. (1985, citaţi de Church şi colab., 1988) printre studenţii din statul New York, cea mai frecventă asociere era între alcool şi marijuana urmată de asocierea alcoolului cu cocaină. Deocamdată, în privinţa acestor asocieri, a rolului lor în efectele prenatale ale alcoolului există puţine date epidemiologice. Astfel, Streissguth şi colab. (1991) constată într-o lucrare dedicată în primul rînd consumului de cocaină, o asociere mult mai frecventă a consumului de alcool cu acest consum, în comparaţie cu consumul de alcool al celor abstinenţi faţă de cocaină (30% faţă de 8%). Recent Church şi colab. (1988) au studiat pe şobolani efectul administrării combinate de etanol (peroral) şi cocaină (inj. subcutane) între zilele 7 — 19 de gestaţie. Datele preliminare au sugerat un risc prenatal crescut al administrării combinate în comparaţie cu administrarea separată a celor două substanţe.

Ce putem conclude din studiile epidemiologice realizate pînă în prezent ? În primul rînd EFA s-a dovedit a fi una din cele mai frecvente „reprezentante" ale patologiei prenatale. Se pare totodată că, în ceea ce priveşte cauzele retardării mintale, a tulburărilor neuro-psihice cu origine prenatală sindromul se situează pe primul loc. Atît studiile retrospective (neţintite sau la alcoolice sigure) cît şi cele prospective au confirmat existenţa reală a vătămării alcoolice prenatale. Datele de pînă acum arată de asemenea persistenţa unor tulburări somatice şi funcţionale pînă la vîrsta adultă. Pe de altă parte, nu există încă certitudine în privinţa dozei minime „cu risc", rezultatele în acest sens fiind contradictorii. Totuşi, sînt şi unele certitudini, ca de pildă lipsa unei doze prag, efectele crescînd în general odată cu creşterea dozei. Efectele fumatului, a malnutriţiei frecvent asociate se cumulează cu efectul consumului de alcool sau sînt sinergice dar nu pot fi incriminate în locul băuturilor în inducerea sindromului, a modificărilor patologice somatice şi funcţionale.

Scanned with OKEN Scanner

POSIBILITĂȚI ETIO-PATOGENETICE

Odată cu acumularsa rezultatelor experimentale și a observațiilor anatomo-clinice s-au conturat treptat unele ipoteze privind căile concrete etio-patogenetice, prin care ar putea lua naștere modificările morfo-funcționale ce caracterizează EFA. În cele ce urmează vom analiza aceste ipoteze care — trebuie precizat — constituie doar puncte de plecare pentru noi cercetări.

1. Rolul subnutriției

Primul grup de ipoteze etio-patogenetice consideră că etanolul este doar aparent inductorul efectelor nocive, fatorul etiologic real fiind altul. De fapt, ar fi vorba, în majoritatea cazurilor, de diferite efecte *indirecte*, derivate ale etanolului. Cea mai veche problemă cu acest caracter, este cota-parte a malnutriției în geneza sindromului (ea a fost conturată în capitolul „Aspecte epidemiologice"). Reamintim că, îndeosebi pe baza unor investigații experimentale, acest factor s-a dovedit (deocamdată) a fi doar adjuvant, cu efect de potențare, fără a fi singur răspunzător, de efectele complexe ale consumului de etanol.

Consumul de etanol poate influența nutriția pe mai multe căi. Avînd o valoare calorică ridicată (7 kcal/g), etanolul ia locul altor componente ale regimului alimentar. Un alcoolic poate acoperi de pildă pînă la jumătate din necesitățile sale calorice, de energie din alcoolul consumat (Lieber, 1979 — citat de Weinberg, 1984). Aceste calorii fiind însă „goale", ineficiente din punct de vedere nutritiv, se produce implicit o deficiență în consumul unor factori alimentari importanți (vezi și capitolul „Metodologia experimentării"). Aceasta în condițiile în care, cerințele organismului gravid privind nutriția sînt puternic crescute (de ex. necesitatea de proteine la șobolani crește în graviditate de cel puțin 3 ori). Pe lîngă acestea, alcoolul are în general, la animale, un efect anorexigen (Smith, 1979; — citat de Weinberg, 1984, Sorette și colab., 1980).

Pe lîngă influențarea ingestiei de alimente alcoolul poate perturba accesul principiilor alimentare la produsul de concepție (resp. la ambianța lui maternă) prin :

— producerea de leziuni ale tractului digestiv, cu tulburări consecutive ale digestiei și absorbției (Weinberg, 1984);

— perturbarea barierei placentare cu scăderea trecerii transplacentare a unor nutrienţi esenţiali, aminoacizi ş.a. (Lin, 1981 ; Patwardhan şi colab., 1981 ; Henderson şi Shenker, 1984). La şobolan, mamotropina corionică avînd rol de mobilizare a factorilor nutritivi din depozitele materne, nutriţia fătului poate fi îngreunată şi de perturbarea secreţiei acestui hormon placentar (Wunderlich, 1979 — citat de Fisher şi colab., 1982). Jones şi colab. (1981) au constatat la şobolani o perturbare a fluxului sangvin către placentă sub acţiunea alcoolizării materne. Padmanabhan şi colab. (1982) descriu modificări placentare la şobolani cărora li s-au administrat i.p. etanol (8 doze de 75, 200 şi 300 mg/kg) sau acetaldehidă (doză unică sau triplă de 50, 75 şi 100 mg/kg). Placentele aveau o greutate redusă şi prezentau o lizieră albă necrotică. În decidua bazală s-a observat o inflitraţie inflamatorie iar numărul celulelor cu glicogen era crescut (după acetaldehidă) sau scăzut (după etanol). Labirintul arăta hialinizare întinsă, fibroză perivasculară şi ramificaţia redusă a vaselor fetale. Deci : modificări care pot sta la baza unor disfuncţii ale barierei placentare. (Modificările placentare descrise de Kennedy (1984) după alcoolizare peroralĕ în a doua jumătate a gestaţiei la şobolani au fost discutate în capitolul „Modele experimentale *in vivo*").

Înaintea formării placentei chorionalantoidiene, bariera reprezentată prin placenta vitelină (în primul rînd la rozătoare şi lagomorfe) care asigură nutriţia histiotrofă a embrionului, poate fi şi ea perturbată de etanol. Astfel, Steventon şi Williams (1987) au observat, pe sacul vitelin de şobolan la 17,5 zile de gestaţie cultivat in vitro, inhibiţia captării prin pinocitoză de albumină serică bovină denaturată şi a proteolizei lizozomale. Aceste observaţii (şi unele rezultate preliminare ale aceloraşi autori) augerează posibilitatea ca şi nutriţia precoce a embrionului prin intermediul sacului vitelin să fie perturbată de etanol.

Într-un sens întrucîtva diferit pledează observaţiile unui colectiv din Richmond (SUA). Astfel, Jollie şi Aly (1989, citat de Jollie, 1990) au constatat că, după alcoolizare maternă premergătoare (36% CDE) cu nivelul sangvin al etanolului de 143 mg/100 ml, în sacul vitelin de şobolan de 22 zile, anticorpul IgG captat prin endocitoză în celulele endodermale nu trece ca atare la făt ci este trecut în lizozomii secundari unde este supus acţiunii enzimelor proteolitice. Ulterior, Jollie (1990) a descris modificările la nivel electronoptic ale sacului vitelin la diferite vîrste gestaţionale sub acţiunea alcoolizării materne. Aspectele ultrastructurale observate (restructurarea mitocondriilor, hipertrofia şi hiperplazia aparatului Golgi, creşterea numărului de lizozomi primari, modificări ale reticolului endoplasmatic) indică o producţie crescută de lizozomi primari pentru proteoliza proteinelor serice materne, ceea ce, în privinţa relaţiilor imunologice materno-fetale însemnă suprimarea trecerii ca atare a IgG dar poate avea consecinţe şi asupra troficităţii embrionului.

Un alt aspect posibil privind rolul malnutriţiei este legat de frecventa apariţie a dificultăţilor la supt, care se observă la copiii cu EFA. După părerea lui Streissguth (1984, în discuţii) aceasta ar putea fi cauza retardării postnatale. În schimb, Majewski (1984. ibidem), pe baza experienţei cîştigate cu hrănirea prin tubaj gastric şi regim suplimentat cu calorii a unor copii cu EFA neagă acest punct de vedere, considerînd că retardarea se datorează în primul rînd insuficientei utilizări a caloriilor.

Scanned with OKEN Scanner

2. Rolul acetaldehidei

În 1978, Véghelyi şi colab. au conchis din rezultatele unor investigaţii clinice, de laborator şi experimentale că factorul responsabil pentru producerea EFA este acetaldehida, primul metabolit al etanolului. Pledînd pentru rolul exclusiv al metabolitului, autorii au susţinut că, la om, creşterea concentraţiei sangvine a acetaldehidei peste 40 μM, reprezintă un indice pentru dezvoltarea posibilă a efectului patologic. După această primă semnalizare au urmat multiple verificări experimentale. O parte a rezultatelor au fost favorabile ipotezei emise. Astfel :

a) Cu toate că date mai vechi (Kesäniemi şi Sippel, 1975) atestau absenţa acetaldehidei în ţesuturile fetale după alcoolizarea femelelor gestante la şobolan, ulterior prezenţa ei la feţi a fost dovedită atît la şobolani (Guerri şi colab., 1984), cît şi la şoareci (Randall şi colab., 1976), la maimuţe (Mukherjee şi Hodgen, 1982) şi la om (Brien şi colab., 1983 — citaţi de Guerri şi Sanchis, 1985). Într-o lucrare recentă Guerri şi Sanchis (1985) au stabilit că, la şobolani cronic alcoolizaţi, nivelul acetaldehidei în sîngele fetal, în ţesuturile fetale este mai scăzut decît în sîngele matern, dar creşte cu vîrsta gestaţională (cu cca. 40 — 50%). Prezenţa fetală a acetaldehidei indică implicit trecerea substanţei prin bariera placentară, deoarece activitatea AlDH se detectează (la şobolan) abia la fătul apropiat de termen (Räiha şi colab., 1967). După datele mai recente a lui Guerri şi colab. (1984) cantitatea acetaldehidei în placenta de şobolan creşte între zilele 14 şi 20 ale gestaţiei de la 30% la 50% (faţă de cea din organismul matern), ceea ce se datorează scăderii concomitente a activităţii AlDH la cca. o treime (Sjöblom şi colab., 1978 — citaţi de Guerri şi colab., 1984).

Sanchis şi Guerri (1987) au reluat studiul enzimelor cu rol în metabolizarea etanolului la femele de şobolan gravide, în condiţiile consumului matern de etanol (36% CDE în furaj lichid) timp de 4 — 5 săptămîni înaintea imperecherii. În placentă, nu s-a detectat ADH în nici un stadiu prenatal, iar în ficatul fetal doar la 21 zile de gestaţie (activitate slabă). Consumul de etanol n-a modificat simţitor această situaţie. ALDH citosolic nu era prezent în ficatul fetal, cel din alte fracţiuni subcelulare (îndeosebi mitocondrii) detectîndu-se (slab) în ficat şi placentă la 15 zile. La 21 zile această activitate descreşte în placentă şi creşte puternic în ficat. Consumul de etanol a scăzut întrucîtva activitatea ALDH. După inhibarea ALDH fetal (din placentă şi ficat) cu cianamidă (Guerri şi Sanchiz, 1985) concentraţia de acetaldehidă în făt (faţă de sîngele matern) este similară cu cea din lotul alcoolizat. Concluzia autorilor este că, enzimele fetale joacă un rol secundar în determinarea concentraţiei fetale de etanol şi acetaldehidă, principalul factor determinant fiind în metabolizarea maternă (şi trecerea prin bariera placentară).

b) Administrarea de acetaldehidă sau blocarea AlDH (de pildă cu Disulfiram) are, în experiment diferite efecte nocive : anomalii structurale (îndeosebi ale S.N.C.), retardarea fetală şi mortalitate crescută la şoareci trataţi cu acetaldehidă în perioada postimplantaţională precoce (O'Shea şi Kaufman, 1979 — citaţi de Kumar, 1982); scăderea incorporării timidinei triţiate în ADN fetal (îndeosebi în creier), creşterea ratei resorbţiilor şi scăderea greutăţii fetale la termen la şobolani (Dreosti şi colab., 1981); anomalii structurale (similare sau mai uşoare decît cele induse

de etanol) la embrioni de şobolan de 8, 9 zile cultivaţi in vitro (Thompson şi Folb, 1982); mortalitate totală la concentraţie de 100 μM în medie la embrioni de şobolani de 10 zile; retardare şi anomalii structurale la concentraţie mai mică (Campbell şi Fantel, 1983); efecte nocive preimplantaţionale la şobolani (mai intense decît cele induse de etanol) sub acţiunea tratamentului cu acetaldehidă sau cu Disulfiram + etanol (Checiu M. şi colab., 1984).

Gardner şi Clarkson (1981) au prezentat un caz sugestiv : o mamă alcoolică, tratată cu Disulfiram înaintea graviditătii şi în primele 7 1/2 luni ale sarcinii, care a întrerupt afirmativ consumul în timpul sarcinii, a născut un copil cu un sindrom asemănător celui din EFA. Faptul (împreună cu unele constatări experimentale) atrage atenţia asupra teratogenităţii Disulfiramului ca atare !

Bazat pe observaţii clinice proprii şi pe datele din literatură, Majewski (1981) presupune că, creşterea paralelă a gravităţii efectelor cu durata alcoolismului s-ar datora perturbării progresive a metabolizării acetaldehidei.

Există, pe de altă parte, unele date, care nu pledează în favoarea patogenezei discutate. Tratînd femele de şoareci gestante (în zilele 7, 8, 9 sau 10 a gestaţiei) paralel cu etanol per os şi cu acetaldehidă i.p. sau cu Disulfiram prin gavaj urmat de etanol i.p., Webster şi colab. (1983) au observat că, acetaldehida manifestă teratogenitate redusă iar Disulfiramul nu accentuează efectul teratogen al etanolului. Nici rezultatele lui Beck şi colab. (1984) privind acţiunea *in vitro* a acetaldehidei, nu susţin clar rolul metabolitului (vezi şi subcapitolul „Modele experimentale in vitro"). După Blakley şi Scott (1984, 1986) 7 g/kg etanol i.p. în ziua 10 a gestaţiei la şoareci (linia CD — 1) induce malformaţii, pe cînd repetate administrări i.p. de 200 mg/kg acetaldehidă nu au efect teratogen.

Problema rămîne deci deschisă. Totuşi, chiar dacă rolul exclusiv al acetaldehidei nu poate fi considerat dovedit, ca metabolit participă, în mod aproape cert la inducerea efectelor nocive. Trebuie adăugat că, dat fiind că acetaldehida nu reprezintă ultima verigă în lanţul metabolizării etanolului, există posibilitatea ca efectele să se datoreze (cel puţin parţial) şi altor perturbări ale acestei metabolizări.

3. Rolul substanţelor „aditive"

În problema substanţelor „aditive" din băuturi, este vorba de substanţe colorante (flavone şi antociani) din vinurile hibride şi de o serie de substanţe organice (esteri, aldehide, alcooli superiori, furfurol, alcool metilic) sau anorganice (cupru, plumb etc.) conţinute în diferite băuturi alcoolice. Există unele investigaţii experimentale privind efectul acestor substanţe asupra ciclului estral şi a ovulaţiei, deci asupra unor procese esenţiale pentru pregătirea viitoarei dezvoltări prenatale.

Aron şi colab. (1965, citaţi de Tittmar, 1978) au constatat că la femele de şobolan care au consumat timp de 6 luni vin comercial (11 — 12%) apar dereglări ale ciclului estral pe cînd consumul identic de etanol 14% nu duce la asemenea modificări (cu toate că după datele lui Blake, 1974 — citat de Tittmar, 1978, o infuzie intraatrială de 0,6 ml etanol de 95% la şobolani în pro-estrus inhibă eliberarea de LH pentru 2 — 3 ore).

Şi în experienţele lui Krueger şi colab. (1982) pe şobolani, administrarea de 5% etanol în regim lichid (cu martori „alimentare-pereche") a perturbat ciclul, mărindu-i variabilitatea, fără a avea influenţă asupra numărului de feţi/animal mamă şi asupra greutăţii fetale. În schimb, în experienţele lui Macmillan şi colab. (1974, citaţi de Tittmar, 1978) administrarea la femele de şobolan a două substanţe „aditive", 2-isopropilamino-etanol şi 2-ciclopentilamino-etanol, nu perturbă ritmul ciclului estral.

Cota parte a substanţelor aditive în efectele experimentale citate rămîne încă de stabilit, deoarece există date multiple privind dereglarea experimentală a ciclului estral şi a balanţei hormonale aferente prin administrare de etanol. Astfel, de ex. Sanchiz şi colab. (1985) au constatat că, în urma administrării de etanol în regim lichid (5%, timp de 5 săptămîni), descreşte frecvenţa fazei estrus-proestrus, se prelungeşte faza diestrus-metaestrus, nivelul sangvin al prolactinei creşte, iar cel al LH scade. Autorii citează o serie de rezultate obţinute de alţi autori (Kieffer şi Ketchel, 1970; Ryback, 1977; Van Thiel şi colab., 1978; Van Thiel şi Lester, 1979; Eskay şi colab., 1981; Krueger şi colab., 1983; Marcó şi colab., 1983; Mello şi colab., 1983) care atestă de asemenea dereglarea ciclului şi a funcţionării axei hipotalamo-hipofizo-gonadale feminine.

Mankes şi colab. (1983) au controlat posibilul efect nociv prenatal al fenilalcoolului (alcool odorant existent sau adăugat comercial la vinuri şi alte produse), administrat la femele de şobolan (Long-Evans) gestante, prin gavaj, între zilele 6 — 15 a gestaţiei (cu doze de 432, 43 şi 4,3 mg/kg corp). Controlul la naştere a evidenţiat scăderea greutăţii la naştere, mortalitate crescută şi un procentaj crescut de specimene cu malformaţii (oculare, ale sistemului nervos central, hidronefroză, ale membrelor).

În afara investigaţiilor noastre (vezi subcapitolul „Blastopatia alcoolică experimentală") nu există date privind efectul preimplantaţional al diferitelor băuturi, în comparaţie cu efectul etanolului. În schimb, există unele investigaţii care se referă la efectul tardiv pre- şi postnatal. Primele investigaţii de acest fel s-au efectuat pe embrionul de găină (Breider şi colab., 1965, 1967, 1971) constatîndu-se un efect malformativ mai accentuat al vinurilor din soiuri hibride de struguri (faţă de cele din soiuri nobile). În cadrul analizei anatomo-clinice a descendenţilor femeilor alcoolice resp. consumatoare de vin din regiunea Drăgăşani, Dinculescu (1977) a constatat că vinurile din soiuri hibride au un rol preponderent în producerea unor anomalii cu origine prenatală. Trebuie dealtfel menţionat că, în primele cazuistici ale colectivului din Seattle (Jones şi Smith, 1973; Ulleland, 1972) mamele copiilor cu sindrom alcoolic au consumat îndeosebi vinuri roşii (probabil hibride). Se pare deci, că antocianii (în special diglucozidul maloidinei-malvina) conţinuţi în vinurile hibride, colorate, ar putea să participe la inducerea efectelor nocive prenatale, fie direct, trecînd bariera placentară (date exacte în această privinţă nu există) fie prin intermediul modificărilor patologice, hepatice, sangvine etc. provocate în organismul matern.

Datele experimentale în legătură cu efectul prenatal, comparativ al diferitelor băuturi spirtoase sînt deocamdată contradictorii. Astfel, Abel (1981a, 1981b); Abel şi colab. (1981c, 1981d) controlînd pe şobolani efectul comparativ al berii, vinului şi whisky-ului nu au decelat nici o

diferenţă semnificativă faţă de efectul etanolului pur. Rezultatele noastre, privind efectul comparativ al unor băuturi asupra dezvoltării preimplantaţionale la şobolani au fost prezentate în cadrul subcapitolului „Blastapatia alcolică experimentală". Nici datele la om nu sînt mai relevante. Astfel, Dehaene şi colab. (1977); Kaminsky şi colab. (1978) au găsit o corelaţie mai strînsă între consumul de bere şi greutatea scăzută la naştere, decît între acelaşi indice şi consumul de vin. La rîndul lui, Schappe (1977) afirmă că, copiii băutoarelor de bere sînt mai puţin afectaţi decît ale celor care consumă ţuică sau vin. Datele lui Majewski (1979) privind gravitatea efectelor consumului de ţuică resp. bere, nu au relevat diferenţe semnificative.

Se poate deci constata că problema este încă departe de a fi tranşată şi necesită, datorită importanţei ei practice şi teoretice cercetări în continuare.

4. Hipoxia — factor patogenetic

Oricare ar fi factorul (sau factorii) responsabili pentru inducerea modificărilor care constituie EFA, calea (căile), mecanismul concret prin care acţionează, deci calea patogenetică propriu-zisă trebuie cunoscută. În această privinţă una din posibilităţile recent conturate este hipoxia. În subcapitolul „Modele experimentale in vivo" am relatat despre observaţia lui Mukherjee şi Hodgen (1982) privind colabarea vaselor ombilicale la maimuţe gestante puternic alcoolizate. Aceleaşi vase, incubate in vitro în soluţii de etanol de diferite concentraţii, se contractă chiar la concentraţii joase (de pildă 0,05 g/100 ml) (Altura şi colab., 1982 — citaţi de Abel, 1984). Ambele date experimentale documentează posibilitatea ca sub acţiunea alcoolizării să se dezvolte prin perturbarea oxigenării placentare, hipoxia fetală. O indicaţie în acest sens este şi reducerea afluenţei sangvine placentare sub acţiunea consumului cronic de alcool (Jones şi colab., 1981 — citaţi de Randell 1990). Dealtfel, Pauli şi Feldman (1986) într-o lucrare recentă privind malformaţiile membrelor în cadrul EFA, discută (cel puţin teoretic) posibilitatea ca asemenea anomalii structurale să ia naştere pe baza tulburărilor circulatorii, a ocluziei sau spasmului unor vase şi a hipoxiei consecutive. Datele citate mai sus sînt în contradicţie cu observaţiile lui Cotăescu şi colab. (1965) privind intensificarea circulaţiei placentare la şobolani sub acţiunea etanolului (vezi capit. „Acţiunea alcoolului asupra metabolismului embrio-fetal", subcapit. „Efecte metabolice embrio-fetale").

Acidoza fetală, constatată după alcoolizarea animalului mamă, în special la maimuţe (Horiguchi şi colab., 1971 — citaţi de Abel, 1984) este şi ea un semn al hipoxiei. Evident, hipoxia poate să se dezvolte şi prin perturbarea altor verigi ale procesului de respiraţie (de pildă respiraţia celulară embrio-fetală) dar deocamdată lipsesc date concrete în acest sens. De asemenea, nu avem încă cunoştinţe sigure privind mecanismul (sau mecanismele?) prin care hipoxia şi-ar exercita acţiunea embriotoxică, teratogenă. Se consideră că hipoxia (care a fost mult investigată experimental din punctul de vedere al acţiunii ei nocive, prenatale), pe lîngă acţiunea directă a lipsei de O_2, ar putea influenţa dezvoltarea prenatală

prin diferite consecinţe secundare, ca restricţia nutriţională, hipercapnia, perturbarea echilibrului acido-bazic, acumulare de acid lactic, hiperpotasemie, bradicardie, hipotensiune etc. Se subliniază în mod deosebit perturbările osmo-reglării şi dezvoltarea aşa numitului sindrom complex edematos (Grabowski, 1977). Aceste mecanisme ar putea fi — mutatis mutandis — răspunzătoare pentru efectele alcoolizării, îndeosebi la nivelul sistemului nervos, deosebit de sensibil faţă de tulburările oxigenării.

Menţionăm în acest context posibilitatea perturbării stratigenezei care, conform ipotezei elaborate de Menkes şi colab. (1975, 1980) este condiţionată de existenţa unui gradient de O_2, asigurat prin dezvoltarea normală a reţelei vasculare corticale.

Tot în contextul acestui eventual mecanism patogenetic amintim rezultatele obţinute în laboratorul nostru (Checiu I. şi colab., 1986) privind modificările hematologice materno-fetale la şobolani, sub acţiunea alcoolizării cronice (vezi şi subcapit. „Modele experimentale in vivo"). Perturbarea preponderentă a seriei eritrocitare pe lîngă cea a coagulării, puse în evidenţă, pot contribui în mod cert la transportul deficitar de O_2 şi către ţesuturile fetale şi prin aceasta la dezvoltarea hipoxiei.

În legătură cu rolul hipoxiei în patogeneza efectelor induse de acţiunea prenatală a etanolului menţionăm aici o ipoteză complexă, recentă (Michaelis, 1990). Ea se referă în special la mecanismele vătămării structurii şi funcţiei S.N.C., efecte care — după cum reiese şi din datele prezentate în diferitele capitole ale prezentei lucrări — stau în primul plan al tabloului complex al EFA. Trebuie totodată menţionat că, ipoteza este bazată, cel puţin parţial, pe extrapolarea unor date experimentale obţinute pe animale adulte.

Punctul de pornire al ipotezei îl constituie perturbarea circulaţiei placentare şi hipoxia consecutivă, indusă de etanol (vezi mai sus). Hipoxia cerebrală fetală, care rezultă în mod firesc, induce perturbări morfofuncţionale în regiunile S.N.C. cele mai susceptibile la lipsa de oxigen (hipocamp, stratul molecular al cerebelului etc.). Jorgensen şi Diemer (1982) citaţi de Michaelis, 1990) au remarcat că, aceste zone corespund zonelor unde are loc o însemnată neurotransmisie excitatorie prin aminoacizi. Conform ipotezei, hipoxia declanşează eliberarea mult crescută a aminoacizilor neurotransmiteri, ca glutamatul şi aspartatul. Acestea induc fenomene de intoxicaţie, necrobioză şi necroză în partea postsinaptică a neuronilor (ceea ce, cel puţin în animale adulte se confirmă prin apariţia degenerescenţei dendritice, postsinaptice (Johansen şi colab., 1984 citat de Michaelis, 1990).

Ca substrat sau condiţie al acestor leziuni ar apare o excitabilitate crescută a receptorilor neuro-transmiterilor aminoacizi, îndeosebi celor pentru N-metil-D-aspartat. Ea se explică prin pierderea de K^+ din celulă şi acumularea lui extracelulară şi un flux mărit de Na^+ şi Ca^{2+} spre interiorul celulei. Creşterea cantităţii de Na^+ intracelular duce la umflarea dendritelor iar cea a Ca^{2+} (peste o anumită limită) la necrobioză şi necroză. Este interesant de remarcat că, mecanismul de acţiune a Ca^{2+} presupune schimbări de metaboliţi, ca activarea fosfolipaselor şi eliberarea consecutivă de acizi graşi (de ex. acid arachidonic) şi peroxizi de lipide. Nu putem să nu remarcăm că, aci ipoteza mai sus schiţată intră în conexiune cu alte două aspecte ale patogenezei EFA. Pe de o parte, prostaglandinele

reprezentînd acizi graşi (cicosanoizi) derivaţi ai acidului arachidonic, eliberarea acestuia (menţionată mai sus) aduce în discuţie rolul lor în patogeneza EFA (vezi subcapit. „Alte mecanisme posibile"). Pe de altă parte apariţia peroxizilor de lipide ne indică o altă cale patogenetică posibilă, legată de rolul radicalilor liberi ai oxigenului. În ultimul timp apare din ce în ce mai insistent posibilitatea ca, mecanismul de acţiune al unor variaţi factori potenţial nocivi prenatal să fie legat de apariţia acestor radicali transitorii extrem de reactivi (anionul O_2-, H_2O_2 şi radicalul liber OH —). Etanolul şi acetaldehida sînt şi ele implicate în acest mecanism, ţinta acţiunii radicalilor menţionaţi fiind membrana celulară (fluidificare), ADN ş.a. (Mason şi Chignell, 1982, Freeman şi Crapo 1982, citaţi de Davis şi colab., 1990). În acest sens, apar semnificative datele lui Hassler şi Moran (1986) şi Davis şi colab. (1990) privind modificările sub acţiunea etanolului ale celulelor crestei neurale cultivate in vitro (vezi capit. „Investigaţii experimentale", subcapit. „Modele experimentale *in vivo*"). Sensibilitatea deosebită demonstrată de aceste modificări s-ar putea datora lipsei din celulele crestale a enzimei superoxid-dismutază cu rol în „eliminarea" radicalilor liberi ai oxigenului.

5. Mecanisme celulare

În ultima instanţă, diferitele modificări din cadrul EFA reprezintă fn primul rînd modificări morfo-funcţionale ale celulelor embrionare şi etale, în orice etapă ontogenetică s-ar produce perturbările. Rezultatele prezentate în capitolele anterioare, ale investigaţiilor anatomo-clinice şi experimentale, furnizează date concrete (ce-i drept încă departe de a fi suficiente) în această privinţă. Reamintim în acest context: cercetările lui Sulik (1984), Sulik şi colab. (1986) şi Daft şi colab. (1986) care demonstrează, printre altele, rolul comportării celulelor crestei neurale în dezvoltarea dismorfismului cranio-facial şi al anomaliilor cardio-vasculare experimentale; datele histopatologice obţinute de Clarren şi colab. (1978), din care se poate deduce rolul unor defecte de migrare celulară, de topogeneză tisulară, îndeosebi în dezvoltarea anomaliilor cerebrale; investigaţiile lui Bannigan şi Burke (1982) şi Bannigan şi Cottel (1984) la nivel microscopic şi electronoptic, privind modificările celulare imediate şi evoluţia lor ulterioară în S.N.C. embrionar; urmărirea modificărilor microscopice în diferite zone ale creierului (mai mulţi autori); datele noastre proprii (Şandor, 1968; Şandor şi colab., 1981), obţinute in vivo (la embrionul de găină) şi in vitro (la embrionul de şobolan) precum şi datele lui Sulik şi colab. (1988) (vezi capit. „Investigaţii experimentale" şi subcapit. „Modele experimentale in vivo") care evidenţiază posibilitatea participării morţii celulare la efectul complex al alcoolizării.

Studii recente, *in vitro* şi *in vivo* au adus noi elemente privind structurile şi funcţiile celulare perturbate de etanol. Astfel, Adickes şi colab. (1990) au evidenţiat modificările miocitelor cardiace de şobolani nounăscuţi, cultivate *in vitro* sub acţiunea etanolului : perturbarea maturării, a citoscheletului, a structurii miofilamentelor şi contactelor celulare. Hassler şi Moran (1986) şi Davis şi colab. (1990) au evidenţiat modificări ale celulelor crestei neurale în cultură, îndeosebi cele legate de efectele

la nivelul membranei celulare şi al citoscheletului (vezi capit. „Investigaţii experimentale" şi subcapit. „Modele experimentale *in vivo*"). Studii in vitro cu celule nervoase (embrion de găină) şi hepatice fetale (şobolan) (Dow şi Riopelle, 1985 ; Henderson şi colab., 1989 ; Diehl şi colab., 1990 şi alţii citaţi de Schenker şi colab., 1990) au relevat posibilitatea acţiunii etanolului asupra factorilor de creştere şi întreruperea ciclului celular în faza G_0 (Higgins, 1987 citat de Schenker şi colab., 1990). West şi colab. (1990) studiind efectul unor intoxicaţii alcoolice acute la şobolani nounăscuţi (cu nivel înalt sangvin al etanolului) asupra morfogenezei (histogenèzei) cerebelului, au descris perturbarea dendrogenezei la nivelul celulelor Purkinje şi moartea acestor celule diferenţiate după stadiul lor de „maturaţie".

Într-o lucrare sintetică, Kennedy (1984) încearcă să integreze patogeneza EFA şi îndeosebi a modificărilor S.N.C. în cadrul general al tulburărilor de creştere, bazate în primul rînd pe defecte ale procesului de sinteză proteică (vezi şi subcapit. „Acţiunea alcoolului asupra metabolismului fetal").

După părerea noastră, recunoscînd importanţa deosebită a proliferării celulare, a creşterii în cadrul dezvoltării ontogenetice, ar fi exagerat de a reduce patogeneza complexelor tulburări morfo-funcţionale din EFA doar la anomalii ale acesteia. Perturbarea creşterii, a sintezei proteice (cu toate implicaţiile cunoscute ale sintezei ADN, ARN), a influenţelor hormonale, a structurilor aferente din citoplasmă (microtubuli etc.) reprezintă doar o latură a dezvoltării anormale, în mare parte şi ea încă neelucidată. Şi mai puţin cunoscute sînt mecanismele, căile prin care etanolul şi/sau factorii derivaţi acţionează asupra proceselor de diferenţiere şi morfogeneză. Absolutizarea perturbărilor de creştere este în contradicţie cu realitatea. Este clar că ne aflăm doar la începutul cunoaşterii substratului patogenetic tisular-celular al dismorfogenezei induse de etanol (sau de metaboliţii acestuia).

6. Perturbarea barierei hemato-encefalice

Avînd în vedere că unul din principalele „puncte de atac" ale etanolului în EFA este S.N.C., prezintă un interes deosebit felul în care pot lua naştere tulburările morfo-funcţionale la acest nivel.

Prima problemă care se ridică este accesul etanolului sau/şi metaboliţilor acestuia la structurile cerebrale fetale. În mod concret aceasta se referă la aşa numita barieră hemato-encefalică. După datele existente, substanţele în cauză trec nestingherite prin această barieră (Popescu, 1971 — citat de Tittmar, 1978). Pe de altă parte, avînd în vedere că alcoolul măreşte permeabilitatea barierei (Estler şi Aumon, 1965 — citaţi de Tittmar, 1978) ar fi plauzibil ca etanolul să atingă o concentraţie mai mare în SNC fetal decît în cel al animalului mamă. Într-adevăr, Kiianmaa şi Virtanen (1978, citaţi de West şi colab., 1984) au găsit la şobolan, după alcoolizare cronică, o concentraţie mai ridicată de etanol în lichidul cerebro-spinal decît în sînge. Prin extrapolare, se poate postula aceeaşi situaţie pentru perioada fetală. Dealtfel, datele lui Bergström (1967), citate în subcapitolul „Modificări ale S.N.C. induse experimental", vin

în sprijinul acestei presupuneri. Funcţia barierei hemato-encefalice care apare treptat în cursul ontogenezei prenatale (Checiu I., 1985; Checiu şi Ştefănescu, 1987), rolul acesteia de mediator de substanţe între sînge şi creier poate interveni în diferite feluri în asigurarea homeostaziei cerebrale şi — în mod firesc — şi în perturbarea acestei homeostazii (pt. detalii vezi Checiu 1985). Astfel, hipoglicemia cauzată de alcoolizarea prenatală (descrisă anterior) poate reduce transportul activ al glucozei spre creier, ceea ce are repercursiuni asupra metabolismului şi funcţiunii celulelor nervoase. De asemenea, schimbările balanţei normale a aminoacizilor induse de alcool, în sensul scăderii cantităţii aminoacizilor cu catene ramificate (valină, leucină şi izoleucină) şi al creşterii cantităţii altora (metionină, glutamină, tirosină, fenilalanină, triptofan, glutamină etc.) pot deregla aportul unor aminoacizi esenţiali pentru celulele nervoase. Astfel, prin caracterul competitiv al transportului prin barieră, nici cantitatea redusă de aminoacizi cu catene ramificate nu poate ajunge în creier. Pe de altă parte, accesul anormal (în general crescut) al unor aminoacizi precursori ai mediatorilor chimici (tirosină, fenilalanină) poate duce la tulburări în sinteza şi funcţionarea acestora (Pratt, 1980).

În ceea ce priveşte substratul morfologic al modificărilor patologice (la diferite nivele structurale), multiple constatări macroscopice microscopice şi electronoptice relatate în capitolul „Modificări ale S.N.C. induse experimental" şi în capitolul „Sindromul anatomo-clinic" constituie de pe acum un suport relativ bogat pentru constatări şi speculaţii patogenetice (de pildă în privinţa rolului modificărilor hipocampului în tulburările comportamentale, ale memoriei sau ale afectării cerebelului în defectele motorii etc.).

7. Dereglarea sistemului de mediatori chimici

Mediatorii chimici au într-adevăr un rol hotărîtor în transmisia sinaptică, în funcţionarea SNC. Există unele cercetări privind acţiunea alcoolizării asupra sistemului de mediatori. Ele se referă în primul rînd la diferite componente ale sistemului adrenergic de sinteză şi eliberare a mediatorilor. Pentru o mai bună înţelegere redăm mai jos şi schema proceselor dintr-o sinapsă noradrenergică (fig. 36).

Diferiţi autori au controlat modificările cantitative ale monoaminelor (catecholamine şi serotonina) a enzimelor participante la elaborarea acestora precum şi a acetilcolinei (mediator al sistemului colinergic) sub acţiunea alcoolizării (vezi tabelul 27).

După cum se vede, efectele constatate sînt în parte convergente în parte contradictorii şi nu permit, deocamdată, ipoteze legate de unele căi ale patogenezei.

Se pare că metodologia determinărilor, substratul investigat, pot avea o importantă hotărîtoare în privinţa rezultatelor obţinute. Aşa de pildă în investigaţiile lui Rawat (1975, citat de Abel, 1980) dopamina apare crescută, pe cînd într-un studiu ulterior (Kumar şi Rawat, 1977) s-a evidenţiat o scădere a ei. Aceste determinări s-au făcut pe creier întreg. În schimb, Clarren şi Bowden (1984) lucrînd pe maimuţa *Macaca nemestrina* (experiment descris anterior) au folosit diverse metode (testul

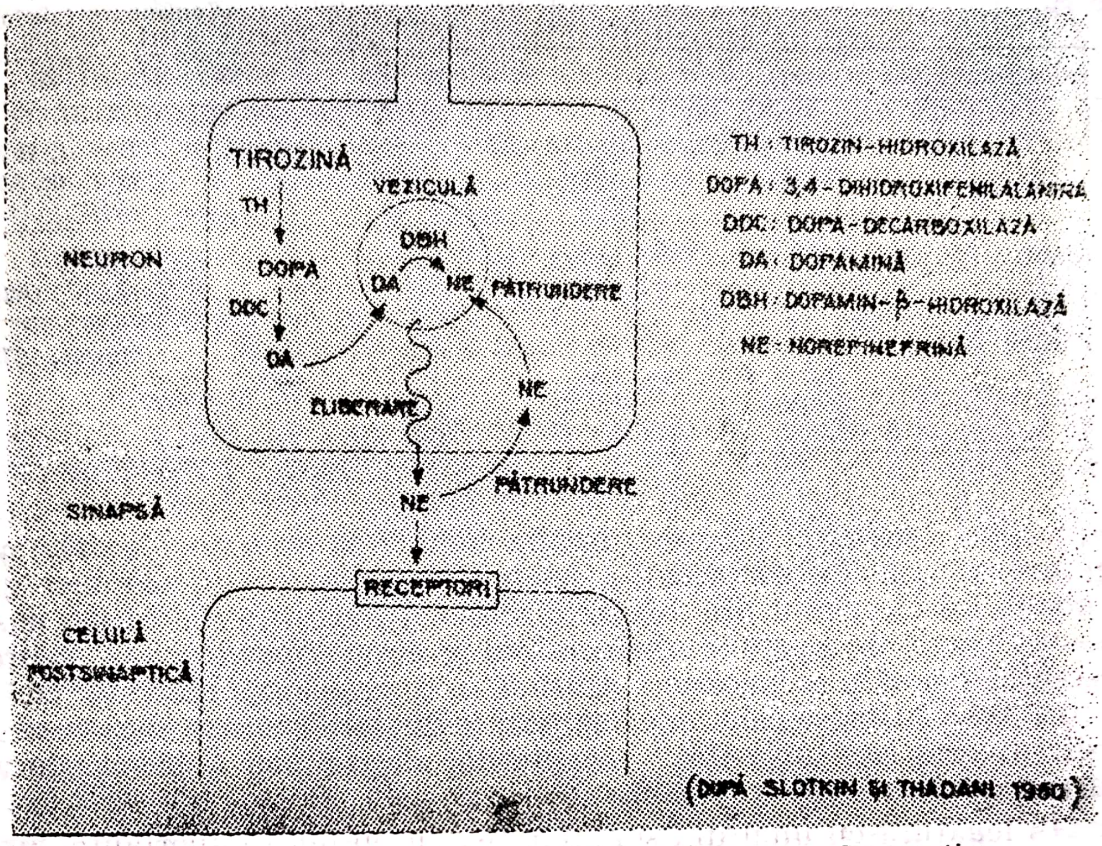


Fig. 36. — Reprezentarea schematică a unei sinapse noradrenergetice.

Tabelul 27

Modificări ale sistemului de mediatori chimici sub acţiunea alcoolizării experimentale

Substanţa adm.	Animal	Adm. etanol	Perioada de control	Substrat	Modif. găsită	Autori
0	1	2	3	4	5	6
Tirozin-hidroxilază	şobolan	„prenatal" până la naştere, peroral	z. 8, 15, 22 postnat.	nucleu caudat	creşt. niv.	Branchey şi Friedhoff, 1973 citaţi de Abel, 1980
Tirozin hidroxilază	”	ultima săpt. a gest., peroral	la naştere	creier întreg	creşt. niv.	Detering şi colab., 1980
Dopamină	”	„prenatal" peroral	z. 18—22 a gest.	creier întreg	creşt. niv.	Rawat, 1975, citat Abel, 1980
Dopamină	”	„prenatal", total 4 săpt. peroral	z. 18 gest. z. 6. postnat.	creier întreg	scăd. niv.	Kumar şi Rawat, 1977
Dopamin-hidroxilază	”	ultima săpt. a gest., peroral	la naştere	creier întreg	creşt. niv.	Detering şi colab., 1980

(Continuare tabelul 27)

0	1	2	3	4	5	6
Norepinefirnă	șobolan	„prenatal", peroral	z. 18—22 a gest.	creier întreg	creșt. niv.	Rawat, 1975 citat de Abel, 1980
Serotonină	șoarece	de-a lungul gest.	adult	creier	scăd. niv.	Elis și colab., 1978
Acetilcolină	șobolan	„prenatal", total 4 săpt. peroral	z. 17—21 a gest. la naștere	creier	scăd. niv.	Rawat, 1977

receptorilor dopaminici, cromatografie lichidă la presiune înaltă, spectrofotometrie, histofluorescenţă) pentru evidenţierea dopaminei şi a metabolitului ei, acidul dihidroxifenilacetic. În aceste condiţii s-a pus în evidenţă o activare a „sistemului cerebral profund dopaminergic", neuronii substanţei negre mezencefalice arătînd o fluorescenţă crescută faţă de martori, iar cantitatea celor două substanţe din striatum era şi ea crescută. În sfîrşit, creşterea activităţii receptorilor dopaminici a pledat de asemenea pentru o activare reală.

În legătură cu unul din simptomele neuropsihice importante, hiperactivitatea, există o ipoteză patogenetică mai închegată (Bond, 1984) după care etanolul ar întîrzia dezvoltarea sistemului colinergic inhibitor, localizat (la şobolan şi şoarece) în anumite arii ale telencefalului, printre care în hipocamp (Campbell şi colab., 1969, citaţi de Bond, 1984) şi ar accentua activitatea sistemului adrenergic excitant, localizat în trunchiul cerebral. Modificările structurale ale hipocampului evidenţiate la animale de experienţă alcoolizate (vezi capitolul „Modificări ale S.N.C. induse experimental") susţin această ipoteză. În acelaşi sens pledează similitudinea defectelor de comportament la animale expuse acţiunii etanolului in utero cu cele găsite la animale la care s-a efectuat îndepărtarea experimentală a hipocampului (Altman şi colab., 1973 — citaţi de Bond, 1984).

La rîndul ei, scăderea nivelului dopaminei, care ar avea un important rol în controlul funcţiilor motoare (Carlsson, 1959 — citat de Kumar şi Rawat, 1977), poate explica unele disfuncţii motorii ale copiilor expuşi prenatal acţiunii alcoolului. Recent, Guerri şi colab. (1984, date nepublicate) au găsit modificări funcţionale în membranele sinaptice la şobolani de 3 luni, expuşi prenatal etanolului.

8. Alte mecanisme posibile: prostaglandinele, zincul

Odată cu extinderea investigaţiilor experimentale, biochimice şi embriofarmacologice, au apărut noi factori cu rol posibil în geneza componentelor EFA.

Unul din aceşti factori încriminaţi este *prostaglandina* resp. prostaglandinele. Iată cîteva din observaţiile indirecte şi directe :

a) unele efecte ale consumului de alcool asupra comportamentului pot fi, într-o măsură oarecare, mimate de cele induse de prostaglandină (Horton, 1964 — citat de Pennington şi colab., 1980);

b) inhibiţia sintezei de prostaglandină reduce efectul depresant al alcoolului (Pennington şi colab., 1980);

c) din cercetările lui Pennington şi colab. (1980) reiese că, etanolul, administrat cronic, în doze mari la animalul mamă perturbă cataboliza-rea prostaglandinei în organismul fetal de către 15—prostaglandin dehidrogenază;

d) aspirina şi alte substanţe care inhibă sinteza prostaglandinelor se dovedesc a fi antagonice unor efecte morfofuncţionale din cadrul EFA. Astfel, Randall şi Anton (1984) au reuşit să reducă semnificativ mortalitatea şi numărul malformaţiilor induse la şoareci C57B1/6J prin alcoolizare perorală, administrînd în prealabil subcutan aspirină (150 mg/kg). Trebuie însă menţionat că, un efect contrar, aditiv în privinţa malformaţiilor şi retardării scheletice a fost obţinut de Guy şi Sucheston (1986) cu administrare de aspirină prin gavaj înainte sau după administrarea etanolului peroral. Pennington şi colab. (1985), lucrînd pe ouă embrionate de găină, au constatat că etanolul injectat în camera de aer induce retardarea creşterii embrionilor (îndeosebi a creierului) şi totodată ridică nivelul prostaglandinelor tisulare (PGE_1 şi PGE_2). Faptul că indometacina, inhibitor al sintezei prostaglandinei, blochează efectul retardant, sugerează rolul PGE_1 şi PGE_2 în efectul alcoolizării.

Alte rezultate ale aceluiaşi colectiv (George şi Collins, 1979, 1985; George şi colab., 1981, 1982, 1983; Ritz şi colab., 1981, citaţi de Collins şi colab., 1985) au evidenţiat că, administrarea prealabilă de indometacină scade efectul hipnotic, hipotermizant, activator comportamental şi letal al etanolului. Collins şi colab. (1985) au constatat de asemenea că, la şoareci din liniile C57B1 şi DBA, indometacina reduce efectul hipnotic al etanolului doar la dozarea masivă a acestuia (soluţie 40% i.p.);

e) în experienţele lui Persaud (1986) efanolul (acid gammalinoleic) inhibă acţiunea nocivă prenatală a etanolului. Acest efect s-ar explica prin acţiunea efanolului la nivelul formării prostaglandinei (PGE_1) din acid dihomogammalinoleic, proces accelerat de către etanol.

Dintre oligoelemente, rolul *zincului*, posibila lui interacţiune cu etanolul în patogeneza EFA a fost şi este mai intens investigată. Burch şi colab. (1975) şi Prasad (1979) citaţi de Dreosti (1984), au sugerat că, hiperzincuria resp. scăderea zincemiei şi al conţinutului în zinc a ficatului la alcoolici (Sullivan şi Lankford, 1965 — citaţi de Dreosti, 1984) poate reflecta o deficienţă de zinc indusă, care să contribuie la patogeneza EFA. (După Wojcicki şi colab. (1972, citaţi de Gordon şi Zemel, 1984) depleţia zincului s-ar putea datora creşterii cantităţii de Fe sub acţiunea etanolului şi competiţiei acestuia cu Zn). Hipozincemia la femei alcoolice, ale căror descendenţi prezentau un număr crescut de anomalii structurale, a fost şi mai recent semnalată de Flynn şi colab. (1984 — citaţi de Keppen şi colab., 1985). Dealtfel, este cunoscut efectul teratogen (la animale) al deficienţei nutriţionale de zinc (Hurley, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Aceste indicaţii au fost în ultimii ani întregite cu rezultatele mai multor investigaţii experimentale. Astfel, Mendelson şi Huber (1980, citaţi de Dreosti, 1984) au găsit la feţii unor femele de şobolan alcoolizate în cursul gestaţiei cu 6% etanol în apa de băut, un conţinut total de zinc scăzut. Rezultate similare au fost raportate de Se Mo Suh şi Firek (1982) la feţii de 20 zile ai unor femele de şobolani alcoolizate cu 24% etanol în apa de băut, timp de 8 săptămîni înaintea şi în cursul gestaţiei. După Ghisham (1982, citat de Dreosti, 1984) etanolul inhibă la şobolani trecerea transplacentară de zinc cu 40% iar consecutiv, conţinutul de zinc al feţilor scade cu 30%.

Există şi rezultate negative. Astfel, Henderson şi colab. (1979) nu au putut demonstra scăderea conţinutului de zinc în feţii femelelor de şobolan alcoolizate acut în cursul gestaţiei. De asemenea, Dreosti (1984) a găsit un conţinut normal de zinc în ficatul fetal după alcoolizare (20% etanol în apa de băut) în cursul gestaţiei. Controlînd conţinutul de zinc al părului la puii nou-născuţi de Macaca mulatta (primate neumane) Stanley şi colab. (1988) nu au găsit diferenţe semnificative între cei expuşi prenatal alcoolizării şi martori.

Unele investigaţii au abordat problema prin combinarea alcoolizării cu regim alimentar deficitar în zinc. În experienţele lui Keppen şi colab. (1985), un regim alimentar deficitar în zinc (între zilele 6 — 18 ale gestaţiei) a potenţat efectele nocive ale alcoolizării prenatale (15 — 20% în regim lichid) la şoareci CBA/Y : rezorbţiile, scăderea greutăţii fetale şi apariţia unor malformaţii variate. Ruth şi Goldsmith (1981) au administrat etanolul la şobolani printr-o singură injecţie i.p. (1,4 ; 1,9 sau 2,4 g/kg dintr-o soluţie de 24%) după un regim de 3 zile deficitar în zinc şi au observat creşterea puternică (proporţional cu doza crescîndă) a ratei rezorpţiilor, a mortalităţii şi a malformaţiei capului în comparaţie cu efectul injecţiei similare de etanol fără pregătire cu regim deficitar.

Dreosti (1984) a administrat la femele de şobolan, între zilele 1—13 a gestaţiei, 20% etanol în apa de băut odată cu un regim deficitar în zinc, observînd o scădere a supravieţuirii preimplantaţionale şi o uşoară creştere a incidenţei malformaţiilor (îndeosebi hidrocefalie şi anoftalmie), în comparaţie cu efectul regimului deficitar în zinc fără alcoolizare. Keppen şi colab. (1987), controlînd rezorpţiile, malformaţiile şi greutatea fetală la şoareci (CBA/J) hrăniţi cu regim lichid (15 — 20% CDE) deficitar în zinc, observă o creştere însemnată a ratei resorpţiilor şi a incidenţei de malformaţii externe în comparaţie cu efectul deficitului de zinc singur sau a etanolului fără deficit de zinc.

Pentru rolul zincului în patogeneza EFA pledează parţial şi experienţele cu suplimentare în zinc. Tanaka şi colab. (1983) au administrat la şobolani, etanol 30% în apa de băut începînd cu săptămîna 8-a postnatală, cu suplimentare de zinc (0,01% $ZnSO_4$) în cursul gestaţiei. Examenul electronoptic al hipocampului a evidenţiat semne ale activării sintezei proteice, iar conţinutul în ADN şi ARN a fost crescut faţă de martorii fără suplimentare. În laboratorul nostru, Gârban şi colab. (1986) comparînd efectele alcoolizării de-a lungul gestaţiei (20% etanol per os ad libitum) cu cele ale administrării de etanol 20% suplimentat cu $ZnCl_2$ (2.10^{-2} g%) constată la feţii (de 20 zile) a animalelor din ultimul lot o

tendinţă de scădere a ratei rezorbţiilor şi o uşoară creştere (fără semnificaţie statistică) a conţinutului de ADN hepatic (μg/mg ţesut) în comparaţie cu datele obţinute la feţii animalelor alcoolizate fără suplimentare cu $ZnCl_2$. Pe de altă parte însă, în grupul suplimentat retardarea fetală a fost ceva mai accentuată.

În aprecierea căilor prin care deficienţa de zinc ar putea contribui la inducerea EFA, se impune în primul rînd faptul că, acest oligoelement este un component esenţial al ADH, metaloenzină cu rol preponderent în metabolizarea etanolului (Ghergaru, 1980). Este deci plauzibil ca lipsa zincului să perturbe una din căile principale ale metabolizării, ducînd la prelungirea acţiunii etanolului în organismul matern şi fetal. Zincul intră şi în compoziţia ADN-sintetazei (Hurley, 1982) ceea ce sugerează posibilitatea ca, deficienţa oligoelementului indusă de etanol să contribuie la perturbarea sintezei ADN şi prin aceasta a sintezei proteinelor. Există însă şi alte posibilităţi. Dreosti (1984) consideră că zincul, prin rolul său jucat în protecţia antioxidativă celulară ar putea contribui la menţinerea biomembranelor (împreună cu alte metale, ca fierul, cuprul, manganul, seleniul). Chvapil (1973, citat de Dreosti, 1984) a sugerat primul că zincul poate stabiliza biomembranele, prevenind oxidarea grupărilor SH care duce la labilizarea acestor membrane. După Sullivan şi colab. (1980, citat de Dreosti, 1984) peroxidarea lipidelor membranare de către radicalii OH puternic reactivi şi de către superoxid (ambii proveniţi înainte de toate din sistemele de oxidare microsomal şi peroxidic ale etanolului) poate fi favorizată de deficienţa zincului şi duce la „degenerarea" stratului lipidic al membranelor şi fragmentarea acestora.

Întreaga ipoteză are încă detalii neelucidate şi elemente contradictorii, dar reprezintă una din căile necesare ale viitoarelor cercetări (în cadrul cercetării rolului oligoelementelor în general).

9. Rolul mutaţiilor

Există posibilitatea ca acţiunea nocivă prenatală a etanolului sau a metaboliţilor acestuia să se producă şi pe calea unor modificări cromozomiale. În privinţa mutagenităţii etanolului sau/şi acetaldehidei la om, datele sînt încă neconcludente. S-a semnalat o creştere semnificativă de aberaţii cromozomiale în limfocitele periferice la alcoolici (Lilly, 1975; Mittelman şi Waldestein, 1978 — citaţi de Obe şi Ristow, 1979; Obe şi colab., 1979). Alţii, ca Véghelyi şi Osztovici (1978), De Torok (1972, citat de Obe şi Rostow, 1979) neagă efectul mutagen. Nici experienţele efectuate pe mamifere de laborator nu au dat un răspuns univoc. La şoareci din linia CBA, alcoolizaţi peroral, Badr şi Badr (1975) au constatat la masculi dezvoltarea unor mutante dominant letale. La şoareci din linia CD sau Swiss şi la şobolani din linia Wistar acelaşi test a dat rezultate negative (Obe şi Ristow, 1979). Controlul efectului mutagen prin analiză citogenetică, prin testul „SCE" (schimb de cromatide surori) şi al micronucleilor a dat pînă în prezent rezultate neconcludente (Kohila şi colab., 1976; Chaubey şi colab., 1977; Véghelyi şi colab., 1978; Obe şi Ristow, 1979). Recent, Chun-Fat Lau (1988) a constatat pe embrioni preimplantaţionali de şoarece cultivaţi in vitro, o ridicare însemnată a numărului de schimburi

de cromatide surori sub acţiunea etanolului introdus în mediu (0,03 — 1%). În aceleaşi condiţii, acetaldehida a arătat acelaşi efect în concentraţii de sute de ori mai scăzute. Avînd în vedere că, etanolul induce schimbarea genotoxică amintită prin intermediul acetaldehidei (Obe şi colab., 1986, citat de Chun-Fat Lau, 1988) şi că ADH e prezent în embrionii preimplantaţionali de şoarece, se poate presupune că efectul genotoxic observat se datorează metabolismului. În privinţa mecanismului inducerii eventualelor aberaţii cromozomiale, Kumar (1982), datorită fatului că, după Gordon şi Lieber (1979, citaţi de Kumar, 1982) etanolul perturbă structura şi funcţia sistemului microtubular din hepatocitele adulte, presupune alterarea aparatului mitotic ceea ce ar putea duce la anomalii cromozomiale.

Există foarte puţine date privind posibilul efect mutagen al etanolului în cursul dezvoltării prenatale. Astfel, Koike şi colab. (1983) au găsit la şoareci din linia $C_{57}Bl$ cronic alcoolizaţi modificări citogenetice : acţiunea clastogenă (lacune şi rupturi de cromatide şi izocromatide) şi slab mutagenă (1/85 aneuploidie în grupul cu consum mare de etanol). Trimitem la capitolul „Blastopatia alcoolică experimentală" pentru rezultatele negative ale analizei citogenetice la embrioni preimplantaţionali după alcoolizare cronică, acută sau combinată (Căpălnăşan şi Checiu, 1985). În schimb, Kaufman (1983) a observat că după alcoolizare peroralã prealabilă a femelei cu 1 ml de soluţie de etanol 10, 12,5 sau 15%, apare la cîteva ore după fecundaţie fenomenul de non-disjunction în cursul celei de a doua diviziuni meiotice a pronucleului femel. Considerăm importantă această observaţie pentru că, arată sensibilitatea zigotului imediat după fecundaţie faţă de o relativ slabă, unică alcoolizare a animalului mamă.

Pe lîngă posibilităţile patogenetice analizate mai sus există o serie de alte efecte ale consumului de alcool care, prin intermediul organismului matern sau — mai bine zis — acţionînd asupra complexului materno-embrionar resp. fetal pot interveni în inducerea simptomatologiei complexe a EFA. Amintim dintre acestea deshidratarea (Leichter şi Lee, 1982), hipotermia (Henderson şi colab., 1982), perturbări endocrine (Castello şi colab., 1981 — citaţi de Kennedy, 1984), lipsa unor vitamine (acid folic, tiamina) (Schenker şi colab. 1990).

10. Probleme generale

În legătură cu căile patogenetice se impune discutarea pe scurt a două aspecte fundamentale (în parte atinse în capitolele precedente).

a. La fel ca în alte domenii ale patologiei prenatale trebuie să ne punem întrebarea : cum acţionează alcoolul sau/şi metaboliţii săi, direct asupra embrionului sau prin intermediul organismului matern, deci indirect? Din diferitele aspecte experimentale şi anatomo-clinice prezentate reiese că există ambele posibilităţi. Prezenţa etanolului în lichidul oviductal şi uterin la rozătoare de laborator, în lichidul amniotic la om, care poate fi considerat un fel de rezervor pentru etanol şi acetaldehidă (Brien şi colab., 1983 ; Ho şi colab. 1972 — citaţi de Kennedy, 1984), efectele etanolului şi acetaldehidei observate în culturi de embrioni post-

Scanned with OKEN Scanner

implantaţionali, permeabilitatea barierei placentare pentru etanol şi metaboliţii săi ş.a., pledează pentru posibila acţiune directă. Totodată, cu toate că se cunoaşte încă puţin în acest sens, nu se poate exclude efectul unor modificări ale mediului matern (cel direct, oviducto-uterin şi cel mai larg, de fapt întregul organism). De altfel şi rezultatele experienţelor cu transfer încrucişat de embrioni (vezi subcapit. „Blastopatia alcoolică experimentală") pledează pentru ambele posibilităţi.

Există chiar unele date concrete aferente. Sanchiz şi colab. (1987) au studiat efectul la termen al alcoolizării perorale îndelungate (timp de un an) la femele de şobolan alb (Wistar) corelînd fenomenele patologice observate cu modificările structurale hepatice, materne şi cu situaţia unor enzime hepatice şi serice materne comparîndu-le cu efectele alcoolizării de mai scurtă durată (1 — 2 luni). Principalele constatări au fost următoarele: incidenţa şi gravitatea efectelor patologice creşte odată cu prelungirea perioadei de alcoolizare (ceea ce ar corespunde cu agravarea sindromului uman paralel cu agravarea bolii alcoolice — vezi capitolul „Aspecte epidemiologice" subcapit. „Relaţia doză-efect"); animalele mamă au prezentat după un an de alcoolizare grave leziuni structurale hepatice şi creşterea nivelului enzimelor serice (cu o singură excepţie, cele hepatice nu cresc); modificările patologice fetale au fost corelabile în deosebi cu creşterea glutanat-dehidrogenazei şi gamma-glutanat transferazei serice; la animalele cu modificări structurale hepatice minime nu s-au înregistrat resorpţii. Murdoch (1987) a studiat metabolismul glucidic al uterului, sub acţiunea unor injecţii i.p. de etanol (1,5 — 6 g/kg corp) în ziua 9 a gestaţiei la şoareci (Swiss-Webster). S-a constatat o perturbare semnificativă a glicolizei (acumulare de hexoză-monofosfaţi, scăderea fructoză 1,6-difosfatului, acumulare de citrat). Avînd în vedere că funcţiunea normală a deciduei depinde în mare măsură de metabolizarea normală a glucozei, perturbările găsite pot deregla implicit troficitatea embrionului în dezvoltare.

Care sînt mecanismele posibile ale acţiunii directe?

Am mai atins această problemă, într-un alt context (acţiune asupra diviziunii celulare, asupra migrării, inducerea necrozei etc.). Să amintim în completare scăderea unor enzime legate de membrane (Na^+, K^+ ATP-ază, acetilcolinesterază şi alte enzime ca Ca^{+2} —ATP-ază, 5'nucleotidază etc. (Guerri şi Crisolia, 1982 — citaţi de Guerri şi colab., 1984).

Merită de asemenea menţionat că s-au descris efecte celulare ale etanolului ca de pildă inhibiţia pinocitozei şi fagocitozei, două procese cu importanţă morfogenetică, pe lîngă cea funcţională, fiziologică.

b. Există oare o perioadă sau perioade critice în ceea ce priveşte efectele nocive prenatale ale etanolului? Să amintim doar că, concepţia modernă asupra patogenezei prenatale nu absolutizează „orarul teratologic" (Schwalbe), care stă de fapt la baza concepţiei perioadelor critice. Pe de altă parte, după cum o arată mărturia unor analize experimentale (vezi de ex. lucrările lui Sulik şi colab., 1984, 1986 nu se poate nega o anumită legătură între faza de dezvoltare prenatală în care acţionează alcoolul şi efectele observabile. Constatarea esenţială şi pentru practica profilaxiei este însă faptul că, pînă în prezent, nu putem preciza nici o perioadă a dezvoltării prenatale în care să nu fie posibilă vătămarea embrionului respectiv a fătului. În stadiul actual al cunoştinţelor noastre, consumul

Scanned with OKEN Scanner

de alcool sau administrarea lui experimentală periclitează dezvoltarea normală de-a lungul întregii gestaţii, ba mai mult, foarte probabil şi în perioada pregătitoare a dezvoltării (gametogeneză, ovulaţie, fecundaţie).

Într-un referat introductiv, la simpozionul CIBA privind „Mecanismele vătămării alcoolice in utero", Pratt (1984) a schiţat patru căi patogenetice posibile : 1) efect citotoxic letal sau mutagen cu letalitate consecutivă (în primele săptămîni ale dezvoltării fără posibilităţi de regenerare) ; 2) necroză celulară masivă şi perturbări ale migrărilor (săpt. 4 — 10 la om) ; 3) dezorganizarea sau întîrzierea migrărilor celulare, a sinaptogenezei şi ale dezvoltării cu posibilităţi de regenerare (8 — 10 săpt. şi mai departe) ; 4) perturbarea neurotransmisiei cu tulburări neuroendocrine consecutive, inhibiţia secreţiei hormonului de creştere via hipotalamus (Thadani şi Schanberg, 1979 — citaţi de Pratt, 1984).

Sîntem în linii mari de acord cu posibilităţile enumerate, dar cu unele rezerve. Acestea se referă în primul rînd la faza preimplantaţională a dezvoltării, la concepţia-dogmă „totul sau nimic" privind leziunile embrionilor în această perioadă (detalii vezi în subcapitolul „Blastopatia alcoolică experimentală"). De asemenea, credem, că cele patru grupe de mecanisme nu cuprind întreaga complexitate a proceselor posibil perturbate. Astfel, amintim doar efectul asupra diviziunii celulare (nu numai prin posibila acţiune asupra hormonului de creştere), hipoxia ca efect generalizat ş.a. (din cele amintite de noi). Este, pe de altă parte, demn de remarcat, că încercarea de sistematizare patogenetică a lui Pratt reprezintă de fapt un argument în plus pentru periclitarea de către consumul de alcool a întregii perioade prenatale a vieţii.

În stadiul actual al cunoştinţelor noastre este greu, dacă nu imposibil, să precizăm posibilităţile patogenetice. Dacă totuşi ar fi să ne exprimăm părerea, am sublinia că, aproape sigur, există *multiple căi patogenetice* prin care etanolul sau/şi metaboliţii săi acţionează asupra dezvoltării embrionului şi fătului. Aceste căi depind (mai bine zis pot depinde) de momentul sau perioada consumului, de gradul de intoxicaţie, de organul, aparatul sau sistemul în cauză, de starea organismului matern ş.a.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIE ŞI TRATAMENT

De la început trebuie să subliniem că, acest capitol al lucrării va avea, prin forţa împrejurărilor, dimensiuni reduse. În primul rînd, nu a fost intenţia noastră, de a aborda problemele terapiei (chirurgicale) a diferitelor anomalii structurale posibile din cadrul lărgit a EFA. Ele nu diferă de intervenţiile corespunzătoare în cazul unor anomalii similare cu etio-patogeneză diferită şi fac parte din preocupările chirurgiei reparatorii infantile. De asemenea, nu putem aborda multiplele aspecte ale încercărilor de remediere, cel puţin parţiale, ale tulburărilor neuropsihice, care după cum am văzut, apar şi persistă şi postnatal în cadrul simptomatologiei sindromului alcoolic. Metodologia şi eficienţa lor este şi ea similară cu cele din tulburările asemănătoare datorite altor influenţe nocive pre- sau postnatale (schimbarea ambianţei familiare neadecvate, instituţii de educaţie specială, tratament medicamentos etc.). Ele aparţin psihiatriei şi psihologiei infantile şi juvenile.

1. Încercări de fundamentare experimentală a tratamentului prenatal

Există unele cercetări experimentale care, abordînd aspecte ale interacţiunii dintre alcoolizarea animalului mamă şi unele medicamente, reprezintă de fapt primele încercări de a fundamenta terapia prenatală a EFA.

Randall şi Anton (1984) au studiat administrarea la şoarece (C57BL/6J) de aspirină (s.c.) şi etanol 25% prin gavaj, în ziua 10 a gestaţiei, intervalul dintre cele două tratamente fiind de 60'. Efectul administrării de aspirină s-a manifestat prin scăderea semnificativă a mortalităţii prenatale şi a incidenţei malformaţiilor (cu precădere renale şi ale extremităţilor) induse de etanol singur. Efectul antagonic al aspirinei ar putea, după părerea autorilor, să se datoreze inhibiţiei pe care o exercită asupra sintezei prostaglandinei, care după unele rezultate experimentale (Pennington şi colab., 1983) ar putea să aibă un rol în patogeneza sindromului alcoolic embrio-fetal (vezi capitolul „Posibilităţi etio-patogenetice"). Această cercetare are o însemnătate aparte, fiind prima, care tatonează o cale de tratament prenatal medicamentos al EFA. Guy şi Sucheston

(1986) au studiat aceeași combinație (la șoareci din linia CD—1) etanolul fiind administrat i.p. în ziua 8 a gestației, iar aspirina prin gavaj, cu 60' înainte sau după această administrare. Efectele tratamentului combinat s-au manifestat prin : scăderea semnificativă a greutății fetale și creșterea semnificativă a incidenței de malformații externe și viscerale după pretratament cu aspirină; creșterea incidenței anomaliilor scheletice și retardarea osificării la ambele variante cu tratament combinat. După aprecierea autorilor rezultatele pledează pentru un efect aditiv. Diferența vădită dintre rezultatele celor două investigații este greu de explicat. Teoretic, s-ar putea invoca printre altele liniile diferite de șoareci folosite precum și calea de administrare și ziua de tratament diferite.

Menționăm pe scurt studiul lui Buttar (1980) privind eventualul efect de potențare al etanolului administrat împreună cu tranchilizantul chlordiazepoxid (Librium) la șobolani, care a dat rezultate negative în ceea ce privește efectele teratogene (anomalii scheletice), scăderea greutății fetale și creșterea ratei rezorpțiilor. În schimb, Rawat (1980) a putut demonstra interacțiuni semnificative la feți, nou-născuți și adulți, între etanol și diferite medicamente psihotrope administrate prenatal la animalul mamă. Astfel, etanolul induce o reducere a metabolizării chlorpromazinei. Administrarea acută a etanolului odată cu chlordiazepoxid (Librium), diazepam, chlorpromazină sau meprobamat se soldează cu scăderea ratei de eliminare a etanolului din sînge (prin inhibiția alcooldehidrogenazei hepatice).

În sfîrșit, merită atenție cele două studii în care s-a controlat fie modificarea sensibilității postnatale la etanol în urma administrării prenatale (la șoareci) de fenobarbital (Yanai și Tabakoff, 1980), fie influența alcoolizării prenatale asupra sensibilității postnatale față de unele medicamente psihotrope (Abel și colab., 1981). În primul caz, fenobarbitalul administrat la șoareci, genetic heterogeni, în zilele 9 — 18 a gestației, a indus toleranță față de etanol (3,5 g/kg injectat i.v.) la puii de 50 zile, care s-a manifestat prin scurtarea timpului de somn și creșterea cantității de etanol în țesutul cerebral la trezire. În al doilea studiu administrarea a 3 g/kg de etanol zilnic de-a lungul gestației la șobolani, produce la puii de 6 luni, pe lîngă toleranță față de etanol (hipotermie mai redusă) și toleranță încrucișată (cross-tolerance) față de pentobarbital și diazepam (la femel). Efectul a fost interpretat ca un semn al unor modificări funcționale prelungite, persistente în S.N.C.

Este greu să conchidem pe baza celor cîteva studii citate. Ele prezintă interes îndeosebi prin faptul că, documentează pe de o parte posibilitatea contrabalansării efectului nociv prenatal al etanolului, pe de altă parte subliniază posibilele interacțiuni prenatale dintre diferiți factori, resp. efectele întîrziate, postnatale ale unor acțiuni farmacodinamice prenatale. Toate reprezintă domenii care, într-un viitor apropiat trebuie să intre în sfera unor cercetări susținute.

2. Probleme și metode. Primele rezultate

Încă o precizare importantă : avînd în vedere că, pînă în prezent, medicația antialcoolică (Disulfiram, Calciumcarbimid, Nitrefazol) poate constitui un factor de risc pentru embrionul și fătul în dezvoltare, în cazul

Scanned with OKEN Scanner

gravidelor alcoolice, un asemenea tratament nu este aplicabil (Zimmermann, 1987).

Să începem cu o problemă mai limitată care interesează profilaxia. În practica obstetricală se folosește în ultimele decenii infuzia de etanol cu scopul de a preveni avortul spontan, nașterea prematură sau în general pentru influențarea ritmului nașterii. Metoda, inițiată de Fuchs (1967, citat de Czeizel, 1981) se bazează pe scăderea — sub acțiunea etanolului — a secreției de ocitocină. Din punctul de vedere al fătului, intervenția prezintă însă un real risc, în primul rînd privind dezvoltarea normală a S.N.C. (a cărui ontogeneză nu se termină la naștere). Pentru a evita acest risc, trebuie precizat că, tratamentul amintit este categoric contraindicat.

Ne vom rezuma în continuare, în ceea ce privește profilaxia și tratamentul EFA, la posibilitățile de influențare a consumului de alcool matern (și patern). Este bine să accentuăm că, preocupările în acest domeniu sînt încă în faza începuturilor modeste, dar promițătoare. Astfel, pînă în prezent, nici o țară din lume nu a întreprins o acțiune profilactico-terapeutică de acest fel ! Ba mai mult decît atît se pare că, există o tendință de amînare a unor măsuri eficace, motivată de considerente dubioase de rentabilitate (vezi mai departe). Unicele acțiuni organizate, mai mult sau mai puțin limitate, aparțin unor colective din SUA și unui colectiv din Suedia (Seattle, Boston, Buffalo resp. Stockholm). Acțiunea inițiată la Buffalo, în cadrul Institutului de cercetare a alcoolismului (Russell, 1985), se află încă în faza de studiu. Pentru început, s-a comparat eficiența a două variante de chestionare, (adresate femeilor care frecventează diferite servicii obstetricale sau ginecologice) cu testarea nivelului sangvin al alcoolului și cu strîngerea datelor privind consumul de alcool din registrele medicale. Prima variantă, care trebuie să se completeze de pacient înaintea examenului medical, la început de 9 pagini cu multiple informații cerute dar ulterior prescurtat din motive practice, cuprinde 8 întrebări referitoare la consumul de alcool :

1. V-a vorbit cîndva un prieten sau un membru al familiei despre ce ați făcut sau spus în timpul consumului de băuturi, despre ceva ce Dvs. n-ați reținut ?
2. S-au plîns în cursul ultimului an, rude apropiate sau prieteni de consumul Dvs. de băuturi ?
3. Puteți opri consumul de băuturi cînd vreți ?
4. Creează băutura uneori probleme între Dvs. și familie (soț, copii, părinți sau rude apropiate) ?
5. Consumați uneori o băutură dimineața, după ce v-ați sculat ?
6. Simțiți uneori nevoia de-a reduce consumul de alcool ?
7. Ați fost la cineva pentru a cere ajutor în problema băutului ?
8. V-a atras atenția un medic să încetați cu consumul de băuturi ?

A doua variantă, întrebări puse de medic, a cuprins următoarele (după două întrebări în legătură cu consumul de alcool ca atare) :

1. V-ați gîndit vreodată să reduceți consumul de alcool ?
2. V-au deranjat prieteni sau rude, plîngîndu-se de faptul că beți ?
3. V-ați simțit vreodată vinovată de faptul că beți ?
4. Ați băut vreodată dimineața ?

Pînă în prezent, cele mai utilizabile rezultate au fost obţinute prin chestionarul autocompletat. Programul de identificare va fi urmat de acţiuni de intervenţii şi tratament.

Într-o serie de studii şi contribuţii orientative (Rosett şi colab., 1977, 1978, 1980, 1981, 1983; Rosett şi Weiner, 1980, 1982) colectivul din Boston a publicat rezultatele obţinute în Spitalul Municipal de Femei. În cadrul acestui studiu pe diferite eşantioane, s-au elaborat unele aspecte metodologice (fazele dependenţei alcoolice, chestionar cu 10 întrebări ş.a.) care au fost sintetizate, împreună cu aspectele esenţiale ale sindromului EFA într-un pliant concis (Program de Educaţie Alcoolică Fetală) cu indicaţii practice (Rosett şi colab., 1985). Redăm mai jos două secţiuni din pliantul adresat cadrelor participante la Program: ... 5. Există o modalitate rapidă de-a indentifica un băutor masiv? — Cele „Zece Întrebări privind anamneza băutului" reprezintă o cale sistematică, obiectivă. Presupune un anumit consum de alcool şi nu judecă cantităţile. Aceasta încurajează pacienţii să-şi prezinte consumul de alcool cu acurateţă...

Zece întrebări:

Bere — De cîte ori pe săptămînă?
Cîte pahare de fiecare dată?
Se bea uneori şi mai mult?

Vin: — *Idem*

Băuturi distilate: — *Idem*

S-a schimbat în ultimul an felul Dvs. de-a bea?

... 8. Cum trataţi femeile gravide care beau masiv?

— Stabiliţi caracteristicile băutului?
— Evaluaţi psihopatologia şi individualitatea?
— Explicaţi efectul alcoolului asupra produsului de concepţie?
— Caracterizaţi sarcina ca o „criză normală" datorită schimbării fiziologice, ale aspectului şi a rolului social?
— Lăudaţi abstinenţa faţă de alcool?
— Accentuaţi aspectul pozitiv că, abstinenţa va mări şansele de-a naşte un copil sănătos?
— Evitaţi critici care ar provoca simţul vinovăţiei — ar putea duce la anxietate şi la mărirea consumului de alcool?
— Dacă s-a dezvoltat toleranţă, retrageţi alcoolul pentru cîteva zile?
— Evitaţi Disulfiram şi alţi teratogeni potenţiali?
— Treceţi gravida la tratament antialcoolic specializat dacă abstinenţa nu este realizată în 2 săptămîni?
— Susţineţi pacientul în probleme sociale şi emoţionale?
— Planificaţi îngrijire ulterioară înainte de naştere?...

După cum reiese din textul citat de mai sus, partea esenţială a „tratamentului" şi profilaxiei actuale posibile o constituie convingerea gravidei băutoare în privinţa abstinenţei cel puţin de-a lungul sarcinii şi în perioada lactaţiei. Autorii pun un accent deosebit asupra celei de-a doua jumătăţi a graviditătii în cursul căreia — împreună cu o perioadă însemnată postnatală — se dezvoltă organizarea şi funcţiunea S.N.C. şi au loc însemnate fenomene de creştere.

O constatare a lui Little şi colab. (1978) pare să vină în „ajutorul" acestui scop. Într-un studiu pe 183 pacienţi obstetricali interogaţi la 4 luni.

Scanned with OKEN Scanner

de sarcină (dintre care 150 reinterogați la 8 luni), a reieșit că mai mult de jumătate din femeile gravide au scăzut consumul de alcool (băuturi) datorită unor simptome digestive și altele (greață, dureri de cap, diureză crescută) cauzate de gustul și mirosul băuturilor. Dacă acest sinergism cu intenții terapeutice și profilactice se verifică pe scară mai mare, atunci va fi un prețios adjuvant.

Cifrele tabelului 28 (după Rosett și colab., 1980) exprimă clar, efectul abstinenței în perioada sus menționată (cu rezerva unei valabilități statistice reduse din cauza numărului mic de cazuri în coloana a doua !).

Tabelul 28

Indicatori ai retardării prenatale sub influența consumului intragestațional de alcool (după Rosett și colab., 1980)

	Consum sistat trim. 3 n = 25	Consum trim. 3 n = 9
Greutate la naștere sub 10 percentile	8%	55%
Lungime la naștere sub 10 percentile	4%	44%
Circumferința capului sub 10 percentile	4%	22%

Acțiunea din Boston se bazează în primul rînd pe convorbiri individuale ale personalului sanitar cu gravidele în cauză. După părerea lui Rosett și colab. această metodă este mai eficientă, avînd ca rezultat — uneori imediat — trecerea la abstinență sau cel puțin la reducerea consumului, îndeosebi la femeile care n-au atins încă gradul de totală dependență al bolii alcoolice. În viziunea colectivului de la Boston, campanii largi de propagandă prin mass-media și prin alte mijloace pot contribui la cunoașterea riscului prenatal legat de consumul de alcool, dar fără eficiență deosebită în privința schimbării consumului în timpul graviditații.

În lumina experienței colectivului din Seattle această constatare nu poate fi acceptată fără rezerve. Campania organizată de acest colectiv (Little și colab., 1980, 1984) între 1979 — 1981, în zona orașului Seattle (1,3 milioane de locuitori) a avut următoarele obiective majore : 1) prevenția noxelor fetale datorite alcoolului consumat în timpul sarcinii, printr-un program de educație, depistare și intervenție ; 2) ajutor acordat copiilor afectați și mamelor acestora ; 3) a demonstra că, sarcina permite identificarea băutorilor cu risc (problemă) și reprezintă un motiv pentru tratarea lor.

În vederea difuzării cît mai largi a caracterului nociv al consumului de alcool în timpul sarcinii s-au luat următoarele măsuri :

— serviciu de informații telefonice și difuzare prin servicii speciale a constatării esențiale, privind riscul intragestațional ;
— grafice-afișe „calde, vesele și atractive" ;
— folosirea televiziunii și radioului, a ziarelor, a altor publicații ;
— distribuirea a peste 220.000 broșuri și postere ;

— afişarea „mesajului" principal în toate autobuzele;
— 7000 exemplare dintr-o pliantă cu reţete de băuturi nealcoolice;
— cca. 20.000 semne de carte atractive în toate bibliotecile zonei.
.... „La sfîrşitul programului, „mesajul" părea să fie pretutindeni".

Pentru a „introduce" problema în munca sanitară cotidiană 6300 persoane specializate (medici, surori, sfătuitori în alcoolism, lucrători sociali, psihologi şi cadre didactice) au fost instruite de echipa Programului (7000 de broşuri pentru specialişti, 600 materiale de documentare, informări periodice despre program pentru cca. 3000 specialişti). Prin serviciul telefonic s-a stabilit contact cu 1 gravidă din 44 din zona cuprinsă (1126 gravide au chemat serviciul). În total, 304 femei gravide, cu probleme legate de consum de alcool au fost contactate personal. 151 copii cu mame consumatoare de alcool au fost controlaţi neuropsihologic şi dismorfologic.

Referitor la rezultate:

— Aparent, numărul celor care erau conştienţi de riscul consumului de alcool intragestaţional a crescut simţitor în timpul Programului. Dar, o analiză a răspunsurilor (Little şi colab., 1981) a arătat că, conştiinţa riscului nu înseamnă evitarea lui, deoarece nivelul consumului considerat „sigur" a fost în general destul de ridicat (2 — 4 băuturi/zi).

—S-a constatat o ameliorare a unor indici materni şi neonatali în urma reducerii consumului de alcool în timpul sarcinii (complicaţii ale sarcinii, simptome ale sindromului alcoolic).

— S-a putut constata că, nu există o schemă de tratament, de detoxicare alcoolică, care poate fi aplicată fără risc gravidelor.

— O constatare semnificativă: întregul program, de doi ani a costat 1.487.000 $. După aprecierea lui Little (1984, discuţii), menţinerea *unui* copil retardat costă, de-a lungul vieţii, cca. 1.000.000 $.

Şi cele de mai sus demonstrează că acţiunea din Seattle, pînă în prezent unică în felul ei, a dus la rezultate de loc neglijabile. Ponderea acestor rezultate reiese, poate, mai pregnant, din constatările unei lucrări publicate de Streissguth şi colab., (1983). Analizînd, printre altele consumul de alcool înaintea şi în timpul sarcinii, pe un eşantion de 1529 resp. 1413 femei, de la patru spitale din Seattle, studiul prospectiv a relevat că, faţă de 1974/75, în 1980/81 consumul a scăzut simţitor. În tabelul 29 (după Streissguth şi colab. 1983) redăm unele date concrete:

Tabelul 29

Scăderea consumului pre- şi intragestaţional de alcool în urma unei acţiuni de prevenire (după Streissguth şi colab., 1983)

Consum în timpul sarcinii	1974/75	1980/81
Total băutori	1242 (72%)	598 (42%)
Băutori de bere	749 (49%)	289 (20,5%)
Băutori de vin	1002 (65,5%)	390 (27,6%)
Băutori de spirtoase distilate	970 (63,4%)	270 (19,1%)

În spatele acestor cifre se ascunde o cantitate foarte mare de muncă şi se ascund sute de copii salvaţi de la consecinţele consumului intragestaţional. Cea mai importantă concluzie, care se degajă din programul de

la Seattle este faptul că *se poate întreprinde o acțiune profilactică eficace* dacă există condițiile subiective și obiective.

Acțiunea din Suedia (Larsson, 1983, 1987 denumită „Program pentru identificarea precoce și tratamentul băutoarelor gravide" are un caracter complex. Pe lîngă informarea celor interesați, ea cuprinde controlul cît mai cuprinzător al consumului de alcool la femeile teritoriului, examinarea multidisciplinară a gravidelor băutoare și efectuarea tratamentului posibil. Se pune un accent deosebit pe echipa de lucru în cadrul căreia se realizează o strînsă colaborare interprofesională (moașă, lucrător social, medici de diferite specialități). Scopul principal al activității este abstinența în cursul sarcinii. Se afirmă că, după prima întîlnire (la domiciliu sau în institute) cca. 75% din băutoarele gravide își reduc consumul. Acțiunea este limitată, cuprinde doar un eșantion restrîns al populației (în medie 50 tratamente pe an).

Există posibilitatea (aparent ușor rezolvabilă) a unei măsuri profilactice cu un cîmp larg de acțiune, care a fost propusă recent și parțial realizată. Este vorba de aplicarea pe etichetele sticlelor cu băuturi a unei inscripții privind riscul pe care-l reprezintă consumul acestora în timpul gravidității (de felul inscripțiilor de pe pachetele de țigări din unele țări, privind caracterul nociv al fumatului). Măsura a fost realizată în California și s-a propus extinderea ei prin lege la toate statele USA (Brent, 1988) și la industria de băuturi din Germania (Majewski, 1987).

Pentru a fi obiectivi, menționăm aci și o oarecum diferită atitudine față de problema profilaxiei. Într-o lucrare recentă, Tittmar (1990) discută necesitatea propagării abstinenței totale intragestaționale ca măsură profilactică. Bazat pe datele proprii (Tittmar (1982) privind normalizarea postnatală a unor indici de creștere la șobolani alcoolizați prenatal (lungimea cozii ca expresie a secreției de somatotropină) și pe unele date care atestă recuperarea postnatală a unor modificări structurale și funcționale la om (Lemoine, 1985; Staisey și Fried, 1983 citați de Tittmar, 1990) autorul consideră drept exagerat deziderатul abstinenței totale. Ca argument adițional se menționează, pe de o parte producerea prin fermentație de etanol în tractul intestinal și metabolizarea acestuia, pe de altă parte al efectului negativ posibil, stresant al întreruperii totale al consumului (cu consecințe asupra produsului de concepție).

După părerea noastră, această atitudine conciliantă este deocamdată inacceptabilă. După cum reiese din capitolele precedente, majoritatea datelor experimentale, clinice și epidemiologice atestă că, și consumul moderat, ocazional poate avea consecințe deloc neglijabile. Orice concesie în privința abstinenței poate compromite seriozitatea problemei și eficiența (la nivel de persoană și la nivel social) a măsurilor și acțiunilor profilactice.

Legat de problema EFA apare și o altă latură, de fapt nemedicală: implicațiile economice ale îmbolnăvirii. Copilul născut cu EFA sau cu unele efecte ale expunerii prenatale la alcool nu este numai un infirm mai mult sau mai puțin pronunțat, nu reprezintă numai o gravă încărcare psihică pentru familie ci pune — atît familiei cît și societății — serioase probleme economice. Analizînd pe larg aspectele economice ale EFA (raportate la situația din SUA) Harwood și Napolitano (1985) arată că, trebuie avute

Scanned with OKEN Scanner

în vedere cel puţin următoarele „intervenţii" care se impun din partea familiei şi statului în vederea recuperării (parţiale) a victimelor EFA :

— Aproximativ 80% din copii bolnavi prezintă retardarea pre- şi postnatală a creşterii ceea ce cere îngrijire intensivă neonatală şi evaluare spitalicească.

— Copii cu EFA prezintă diferite grade de tulburări psihice, de la disfuncţie cerebrală minimă la retardare mintală severă. Mai mult de jumătate vor avea dificultăţi la învăţătură (slăbirea atenţiei, concentrării şi memoriei) şi probleme de hiperactivitate şi impulsivitate. Ca atare vor necesita o formă de remediere prin educaţie specială (şcoli speciale) cu un cost anual de 7400 $ (citat Kahalik şi colab., 1981). Circa 45% din copii, cu diferite grade de retardare mintală vor necesita îngrijire ambulatorie sau la domiciliu şi educaţie specială între vîrstele de 3 — 21 ani (evaluat la 6.750 $/an — citat Russell, 1980). 80% din aceştia vor trebui antrenaţi într-un program de reabilitare etc. (17 $/zi). Retardaţii din cauza EFA) vor necesita diferite servicii : cămine, domicilii adoptive ş.a. Cazurile grave de retardare mintală vor necesita instituţionalizare pe viaţă cu un cost anual de 25.000 $ (citat Russell, 1980). Intervenţii chirurgicale corective vor putea costa anual 15.000 $. Pe lîngă aceste cheltuieli (care reprezintă doar o parte a celor previzibile) nu trebuie uitate pierderile economice rezultate din diferite grade de incapacitate de muncă, datorite simptomelor tardive şi sechelelor EFA.

Luînd ca bază de pornire o incidenţă medie a EFA (1 : 600 naşteri) cheltuielile anuale pe întreaga populaţie a SUA ar fi aproximativ următoarele (fără pierderile din cauza incapacităţii) :

— servicii directe . . . . . 2,4 miliarde $
— tratamente medicale . . . . . 125 milioane $
— educaţie . . . . . 990 milioane $
— tratamente medicale la adulţi . . . . . 574 milioane $
— alte servicii . . . . . 694 milioane $

Se poate estima că, în aceste condiţii costul tuturor urmărilor (cunoscute !) ale EFA — pentru situaţia din 1980 — ar fi fost între 1 miliard 937 milioane şi 9 miliarde 687 milioane $, în medie 3 miliarde 236 milioane $.

Şi mai recent s-a apreciat că, pînă la vîrsta de 21 ani, cheltuielile pentru cazurile de EFA se ridică la 321 milioane dolari anual, un singur caz consumînd de-a lungul vieţii 1,4 milioane dolari (datele nepublicate ale lui Binkeley, 1989). Aceste sume nu includ aspectele materiale ale perturbărilor neuropsihice, care îngreunează încadrarea în activitatea socială, scăzînd productivitatea activităţii etc. (Streissguth şi colab., 1991).

Nu am citat mai pe larg calculele de mai sus de dragul citării. Cu toate diferenţele dintre ţări, inerente sistemelor de asigurări sociale, de organizare a ocrotirii sănătăţii publice etc. cifrele din SUA reprezintă un memento care trebuie luat în seamă.

Înainte de a încheia acest capitol se impune menţionarea a două documente. În aprilie 1990, Ann Pytkowitz Streissguth, profesoară de psihiatrie la Facultatea de Medicină a Universităţii din Washington şi eminentă cercetătoare a problemei embrio- şi fetopatiei alcoolice, a expus pentru un membru al Senatului SUA problema : „Abuzul de substanţe : costul economic şi social". În februarie 1991, prof. Streissguth a fost au-

Scanned with OKEN Scanner

diată de subcomisia senatului pentru copii, familie, droguri și alcoolism. Redăm în continuare cîteva citate din aceste expuneri:

„La un spital din zona internă a orașului Seattle, 13% din copiii născuți au fost expuși unui consum ocazional de băuturi, care reprezintă un risc clar privind probleme de învățătură..."

„În cursul anului trecut (1989 n.a.) într-un spital de la periferia aceluiași oraș, din 4000 de femei chestionate, 59% din copii născuți au fost expuși consumului de alcool, drog și/sau tutun iar 7% consumului ocazional de băuturi alcoolice..."

„De o importanță deosebită este difuzarea informației privind efectele alcoolului în perioada premergătoare recunoașterii graviditații. De multe ori nu se înțelege că, viitorul copil poate fi supus unor influențe nocive chiar înainte ca mama să-și cunoască graviditatea..."

„Se apreciază că, în statul Washington se nasc anual 133 copii cu EFA și cel puțin un număr dublu cu efecte alcoolice posibile".

„EFA este cea mai frecventă cauză cunoscută a retardării mintale".

„Povarea perturbării cerebrale prenatale de către alcool durează de-a lungul întregii vieți..."

„Tragedia reală în legătură cu EFA este că, există posibilitatea unei prevenții totale... Cu fiecare an fără măsuri de prevenire a EFA producem cel puțin 7000 de copii care vor crește handicapați... Din 1981 s-au raportat mai puțin de 3000 cazuri pediatrice de SIDA. În aceeași perioadă, s-au născut 70.000 de copii cu EFA complet... Cei 3000 de copii cu SIDA vor muri în mod tragic, timpuriu. Cei 70.000 vor avea o viață tragică timp de cel puțin 50 ani".

„Știm cum să combatem epidemiile; știm cum să combatem anomalii evidente ca cele cauzate de talidomidă; ... Acum trebuie să ne îndreptăm atenția, serios și cu alocare adecvată de fonduri, spre acest nou domeniu, prevenția afectării cerebrale și a dezvoltării handicapului și psihopatologiei ca sechele de durată. Trebuie s-o facem, luptînd împotriva unui drog legal folosit de cei mai mulți dintre noi. Nu va fi ușor, poate fi costisitor, dar efectul salvator pentru societate și pentru victimele EFA și familiile lor ar fi extraordinar. Costul ar fi neglijabil în comparație cu ceea ce cheltuim în prezent pentru cancer, boli cardiace și boala Alzheimer. Sînt creierele următoarei generații de copii mai puțin importante? „(Streissguth, 1990b, 1991b).

Pare neverosimil dar aceasta este realitatea. La 25 ani după primul avertisment, la 18 ani după „recunoașterea" embrio- și fetopatiei alcoolice, măsurile concrete luate pentru profilaxie și tratament există practic doar datorită unor specialiști inimoși și sînt încă departe de-a fi generalizate prin acțiuni organizate la nivel statal.

Scanned with OKEN Scanner

CONCLUZII GENERALE

1. După un lung istoric, în cursul căruia empirismul alternează cu observații experimentale (fără extrapolare la om), embrio- și fetopatia alcoolică (EFA) (sindromul alcoolic fetal, embriopatia alcoolică) se constituie ca entitate nosologică în perioada 1968 — 1973. Încă înaintea acestei perioade s-a emis, pe baza unor rezultate experimentale ale colectivului de embriologie din Timișoara, primul avertisment privind riscul ce-l reprezintă consumul de alcool pentru dezvoltarea prenatală la om.

2. În cadrul extinderii generale a alcoolismului, a consumului de alcool, alcoolismul femeilor, consumul de alcool al femeilor tinere, de vîrstă „reproductivă", crește constant.

3. Pe baza primelor descrieri și a celor cîteva sute de cazuistici din mai multe țări, sindromul clinico-anatomic al EFA este relativ bine circumscris. Componentele principale ale sindromului sînt : retardare pre- și postnatală, microcefalie și microencefalie, dismorfia cranio-facială, tulburări ale maturizării și comportamentului. Atît aceste componente, cît și o serie de alte modificări morfo-funcționale, apar cu o frecvență și într-o asociere variabilă. Astfel, putem aprecia gravitatea afectării pe baza prezenței (și absenței) unor simptome — gradul de gravitate I, II și III (Majewski). Pentru constatarea afectării produsului de concepție resp. a copilului nu este obigatorie manifestarea sindromului „complet". Anamneza alcoolică și unele caracteristici distinctive permit de obicei un diagnostic diferențial eficace (față de sindromul de Lange, trisomia 13, ș.a.).

4. Începînd cu „legalizarea" EFA în cadrul patologiei cu origine prenatală, se dezvoltă în măsură crescîndă cercetarea experimentală a diferitelor probleme. S-au elaborat diverse modele experimentale, pe rozătoare de laborator și pe alte animale, cu o metodologie variată și cu realizarea unui nivel sangvin variat al etanolului. S-au reprodus pe de o parte condițiile consumului acut și cronic (sau subacut) de alcool, iar la animale au apărut componentele ale EFA umane (retardarea, microcefalia, dismorfia facială, modificări de comportament, diverse anomalii structurale externe și interne ș.a.). La colectivul din Timișoara s-au obținut după alcoolizare cronică la șobolani, modificări hematologice privind seria eritrocitară și coagularea. S-a conturat astfel embrio- și fetopatia alcoolică experimentală. În cadrul acestei entități nosologice

experimentale, lucrările colectivului de embriologie din Timișoara au evidențiat existența unei blastopatii alcoolice experimentale, semnal de risc al existenței unei blastopatii umane, care ar periclita cea mai precoce perioadă a sarcinii (cînd femeia gravidă nu este încă conștientă de graviditate!). Modelele experimentale în vivo au evidențiat și unele aspecte generale: rolul factorului genetic în sensibilitatea embrio-fetală față de acțiunea etanolului; corelația dintre doză și efect; importanța perioadei de administrare.

Modelele *in vitro* (cultura embrionilor din perioada embriogenezei precoce) atestă posibilitatea inducerii directe a unor modificări patologice embrionare. În cadrul diferitelor modele, modificările cantitative și calitative ale dezvoltării sistemului nervos central au un rol primordial. Unele anomalii cerebrale au reprodus cele observate în cazurile umane autopsiate. Modificările la nivel micro- și electronmicroscopic se referă la tulburări ale sinaptogenezei, anomalii structurale axonice și dendritice, perturbarea regenerării, necroze. Sînt afectate cu precădere hipocampul, cerebelul, zone ale scoarței somato-sensitive și motoare. Alcoolizarea experimentală în perioada embriogenezei precoce duce la modificări de tipul holoprosencefaliei, cu perturbarea zonei antero-mediane a creierului. Nu există o corelație evidentă între modificările structurale fine și apariția unor anomalii grosolane, macroscopice. Analiza experimentală și genetică a eventualului efect al consumului patern nu a permis încă o apreciere sigură a riscului în acest sens.

5. Efectele acțiunii etanolului asupra metabolismului fetal se manifestă (după datele experimentale existente pînă în prezent) prin:

— modificări ale căilor de oxidare ale etanolului;
— hipoglicemie;
— depresia sintezei proteice (incorporarea aminoacizilor, dereglarea sintezei poliaminelor reglatoare);
— perturbarea biosintezei ADN și ARN;
— tulburări hidro-electrolitice.

6. Cercetări epidemiologice au evidențiat o frecvență a EFA între 1/300 și 1/1000 de nașteri. Dacă se iau în considerare și cazurile fără exprimarea completă a sindromului anatomo-clinic incidența este și mai mare. Astfel, de pe acum, EFA se situează printre cele mai frecvente îmbolnăviri de origine prenatală. Atît studiile retrospective cît și cele prospective au atestat originea prenatală a componentelor EFA. Cercetările epidemiologice au adus date privind creșterea, sub acțiunea consumului de alcool, a incidenței avorturilor spontane, a pre- și dismaturității, a mortalității pre- și postnatale etc. Nu s-a putut detecta o doză „prag", gravitatea îmbolnăvirii descendenților crescînd treptat, paralel cu mărimea consumului. Abstinența în timpul sarcinii poate ameliora perspectivele produsului de concepție. Datele epidemiologice nu arată — deocamdată — prevalența unei (sau unor) anumite băuturi în inducerea EFA. Dintre factorii asociați, fumatul și perturbarea nutriției au un efect aditiv.

7. În privința etio-patogenezei, constatările principale se pot rezuma astfel:

— Atît subnutriția cît și acetaldehida se dovedesc a fi importanți factori etiologici aditivi, fără a exclude rolul primordial al etanolului.

Rolul substanţelor „aditive" din diferitele băuturi nu este încă satisfăcător elucidat.

— Căile patogenetice posibile prin care sînt induse modificările patologice ale EFA (în experiment şi la om) se conturează astfel :

— hipoxia, ca urmare a alcoolizării ;

— perturbarea barierei hemato-encefalice ;

— dereglarea sistemului de mediatori chimici ;

— modificarea sintezei prostaglandinelor ;

— deficienţă de zinc ;

— diferite modificări structurale şi funcţionale la nivel celular şi subcelular ;

— eventuala acţiune mutagenă.

— Din datele experimentale reiese că acţiunea nocivă se realizează atît pe cale directă cît şi pe cale indirectă (prin intermediul organismului matern).

— Pînă în prezent nu se poate delimita nici o perioadă „critică" în care consumul de alcool, alcoolizarea, ar periclita în mod deosebit dezvoltarea embrionară sau fetală. Riscul, cu variaţiile calitative sau cantitative inerente, există de-a lungul întregii gestaţii, în perioada premergătoare acesteia şi în perioada neonatală.

— După părerea noastră există aproape sigur multiple căi patogenetice prin care, în funcţie de o serie de factori (perioada acţiunii, gradul de intoxicaţie, „ţinta" în cauză, starea organismului matern ş.a.), alcoolul îşi poate exercita acţiunea nocivă.

8. Măsurile terapeutice privind unele componente ale EFA (în primul rînd tulburările neuro-psihice şi anomaliile structurale) nu sînt specifice. Ele aparţin diferitelor domenii clinice (chirurgie reparatorie, neuro-psihiatrie) şi instituţiilor specializate (cămine şi şcoli speciale etc.). Există şi perspectiva unei terapii cauzale, funcţionale, chiar în perioada prenatală. Dezvoltarea ei depinde de înţelegerea — în primul rînd prin experiment — a căilor patogenetice ale EFA.

9. Avînd în vedere posibilitatae perturbării ontogenezei postnatale, în primul rînd a S.N.C., este contraindicată administrarea etanolului înaintea sau în timpul naşterii (cu scopul de a preveni avortul sau naşterea prematură, de a influenţa ritmul naşterii etc.).

Principala cale a preventiei este abstinenţa de-a lungul întregii perioade periclitate, deci premergător graviditătii verosimile, în cursul sarcinii şi în perioada lactaţiei. Realizarea acestui deziderat este posibilă doar prin acţiuni susţinute, organizate, folosindu-se toate mijloacele posibile ale propagandei şi educaţiei sanitare, inclusiv controlul şi sfătuirea prenuptială, controlul intragestaţional ş.a. Cu toate că, pînă în prezent, în nici un stat din lume nu s-a organizat o asemenea acţiune centralizată, experienţa unor colective din SUA şi Suedia arată că, ea este posibilă şi poate fi eficientă.

10. În ţara noastră, preocupările cu EFA sînt — exceptînd îndelungata muncă experimentală din laboratorul nostru — practic inexistente. Este o necesitate stringentă, de sănătate publică şi demografică, să se iniţieze programe complexe de cercetare, studii anatomo-clinice, epidemiologice şi de prevenire şi tratament în acest domeniu care, fără exagerare, reprezintă una din aspectele cele mai tragice ale alcoolismului.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

ABEL E. L., Psychopharmacol., 1978, **57**, 5 — 11.
ABEL E. L., Neurobehav. Toxicol., 1979, **1**, 145 — 51.
ABEL E. L., Psychological Bull., 1980a, **87**, 29 — 50.
ABEL E. L., Neurobehav. Toxicol., 1980b, **2**, 167 — 74.
ABEL E. L., Psychological Bull., 1981a, **90**, 564 — 81.
ABEL E. L., Progr. Biochem. Pharmacol., 1981b, **18**, 111 — 14.
ABEL E. L., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1981c, **3**, 49 — 51.
ABEL E. L., Human Biology, 1982, **54**, 421 — 53.
ABEL E. L., Drug and Alcohol Dependence, 1984, **14**, 1 — 10.
ABEL E. L., în: *Alcohol and the developing brain* (sub red. U. Rydberg și colab.). Raven Press, New York, 1985a, p. 125 — 33.
ABEL E.L., Federation Proc., 1985b, **44**, 2318 — 22.
ABEL E. L., Teratology, 1986, **33**, 99c (rezumat).
ABEL E. L., Alcohol., 1991, **8**, 21 — 23.
ABEL E. L., DINTCHEFF B. A., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1978, **207**, 916 — 21.
ABEL E. L., DINTCHEFF B. A., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1984, **6**, 373 — 77.
ABEL E. L., DINTCHEFF B. A., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1985, **7**, 263 — 66.
ABEL E. L., GREIZERSTEIN H. B., J. Pharmacol., Exp. Ther., 1979, **211**, 668 — 71.
ABEL E. L., YORK J. L., J. Studies on Alcohol (USA), 1979, **40**, 547 — 53.
ABEL E. L., BUSCH R., DINTCHEFF B. A., Science, 1981, **212**, 1531 — 33.
ABEL E. L., DINTCHEFF B. A., BUSH R., Teratology, 1981a, **23**, 217 — 22.
ABEL E. L., DINTCHEFF B. A., BUSH R., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1981b., **3**, 339 — 42.
ABEL E. L., JACOBSON S., SHERWIN B. T., Neurobehav., Toxicol. Teratol., 1983, **5**, 363 — 66.
ABEL E. L., MOORE CH., Alc. Clin. Exp. Res., 1987, **11**, 533 — 35.
ABEL E. L., CHURCH M. W., DINTCHEFF B. A., Teratology, 1987, **36**, 217 — 20.
ABEL E. L., LEE J. A., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 1988, **12**, 349 — 55.
ADAMS P. M., SHABRAWY O., LEGATOR M. S., Terat. Carc. Mut., 1984, **4**, 149 — 69.
ADICKES E. D., MOLNER T. J., LOCKWOOD S. K., Alc.: Clin. Exp. Res., 1990, **14**, 827 — 31.
ALEXANDRE H., J. Embryol. Exp. Morphol., 1979, **53**, 143 — 62.
ALPERT J. J., DAY N., DOOLING E., HINGSON R., OPPENHEIMER E., ROSETT H. L., WEINER L., ZUCKERMAN B., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1981, **3**, 195 — 201.
Al-RABIAI S., MILLER M. W., J. of Neurocytol., 1989, **18**, 711 — 29.
ALTER M., in: I. Conf. Clin. Delineat. of Birth Defects. Part. 5/III (sub red. D. Bergsma). Nat. Found. March of Dimes, New York, 1969, 103 — 22.
ALVAREZ M. R., STONE D. J., Teratology, 1988, **37**, 233 — 38.
ANANDAM N., FELEGI W., STERN J. M., Pharmacol. Biochem & Behavior, 1980, **13**, 531 — 35.
ANDERS K., PERSAUD T. V. N., Anat. Anz. Jena, 1980, **148**, 375 — 83.
ANDERSON R. A., Jr., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1981, **3**, 89 — 104.
ANDERSON W. J., SIDES G. R., in Currents in alcoholism (sub red. M. Galanter) Grune & Stratton New York—London 1979, p. 135 — 53.

Scanned with OKEN Scanner

ANDERSON R. A., Jr., FURBY J. E., OSWALD C., ZANEVELD L. J. D., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1981, **2**, 117 — 120.
AUROUX M., C. R. Soc. Biol., 1973, **167**, 626.
BADR F. M., BADR R. S., Nature (London), 1975, **253**, 134 — 136.
BADR F. M., BADR R. S., ASKER R. L., HUSSAIN F. H., in: *Alcohol Intoxication and Withdrawal*, vol. III a, *Biological Aspects of Ethanol* (sub red. M. M. Gross). Plenum Press, New York, 1977, 25 — 46.
BALIKA I. D., KARTASEVA V. E., SKOZIREVA A. M., Akuşerstvo i Ghinecologhia, 1982, **9**, 55 — 57.
BALTARU M., BALANOVSCHI G., DUDEANU S., CUTU M., în: *Alcoolismul, implicaţii bio-psiho-sociale*. Simpozion Iaşi, 1976, 153 — 155.
BANNIGAN J., BURKE P., Teratology, 1982, **26**, 247 — 254.
BANNIGAN J., COTTELL D., Teratology, 1984, **30**, 281 — 290.
BARILYAK I. R., KOZACHUK S. YU., TSYPKUN A. G., ANDRASHIKO V. V., Dokladi Akademii Nauk Ukrainskoi SSR (Kiev) Seria B., 1980, **2**, 69 — 72.
BARLOW S. M., SULLIVAN F. M., în: Teratology, Trends and Applications (sub red. C. L. Berry şi D. E. Poswillo). Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1975, 103 — 120.
BARNES D. E., WALKER D. W., Development. Brain Res., 1981, **1**, 333 — 340.
BARR H. M., STREISSGUTH A. P., MARTIN D. C., HERMAN C. S., Pediatrics, 1984, **74**, 336 — 341.
BEAUCHEMIN R. R., Jr., GARTNER L. P., PROVENZA D. V., Anat. Anz. Jena., 1984, **155**, 17 — 28.
BECK F., HUXHAM I. M., GULAMHUSEIN A. P., în: *Mechanisms of alcohol damage in utero (Ciba Found. Symp. 105)*. Pitman, London, 1984, p. 218 — 33.
BECKER B. A., Teratology, 1974, **9**, 261 — 62.
BERGSTRÖM R. M., SAINIO K., TAALAS J., Med. Pharmacol. exp., 1967, **16**, 448 — 52.
BERGSMA D. (red.), The I. Conf. on the Clin. Delineat. of Birth Defects Part 5/II. Malformative Syndromes. The National Found., March of Dimes, New York, 1969.
BIERICH J. R., Gynäkologe, 1978, **11**, 142 — 50.
BLAKLEY P. M., SCOTT W. J., Jr., Toxicol. Appl. Pharmacol., 1984, **72**, 364 — 71.
BOCKMAN D. E., KIRBY M. L., Science, 1983, **223**, 498 — 500.
BOGGAN W. O., RANDALL C. M., Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol., 1979, **23**, 127 — 42.
BOND N. W., Pharmacol. Biochem. Behav., 1978, **9**, 39 — 42.
BOND N. W., Psychopharmacol., 1981, **61**, 1 — 5.
BOND N. W., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1985, **7**, 461 — 67.
BOND N. W., DiGIUSTO E. L., Pharmac. Biochem. Behav., 1976a, **5**, 85 — 86.
BOND N. W., DiGIUSTO E. L., Psyhopharmacol. (Berlin), 1976b, **46**, 163.
BOND N. W. DiGIUSTO, E. L., Psychol. Reports, 1977a, **41**, 1269 — 70.
BOND N. W., DiGIUSTO E. L., Psyhopharmacol., 1977b, **52**, 311 — 12.
BOND N. W., DiGIUSTO E. L., Psyhopharmacol., 1978, **58**, 69 — 71.
BONTHIUS D. J., WEST J. R., Teratology, 1988, **37**, 223 — 31.
BORGES S., LEWIS P. D., Teratology, 1982, **25**, 283 — 89.
BORGMAN R. F., WARDLAW F. B., Clemson Univ. Bull. (South Carolina), 1977, **597**, 1 — 17.
BREIDER H., Deutsche Lebensmittel Rundschauheft, 1971, **3**, 67 — 78.
BREIDER H., WOLF E., SCHMITT A., Weinberg u. Keller, 1965, 12, 165 — 79.
BREIDER H., WOLF E., Der Züchter, 1967, **36**, 366 — 79.
BREIDER H., WOLF E., Theoret. Appl. Genetics, 1971, **41**, 352 — 59.
BRENT R. L., Teratology, 1988, **37**, 612.
BRIEN J. F., LOOMIS Ch. W., TRAUMER J., McGRATH M., Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, **146**, 181 — 86.
BRIEN J. F., CLARKE D. W., RICHARDSON B., PATRICK J., Am. J. Obstet. Gynecol. 1985, **152**, 583 — 90.
BRINGMANN G., Naturwissenschaften, 1979, **66**, 22 — 27.
BROWN N. A., GOULDING E. H., FABRO S., Science, 1979, **206**, 573 — 75.
BUTTAR H. S., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1980, **2**, 217 — 25.
CAMPBELL M. A., FANTEL, A. G., Teratology, 1982, **25**, 33A (rezumat).
CANNY N. E., ROE D. A., Drug-Nutrient Interac., 1983, **2**, 193 — 202.
CASIER H., în: *Biochemical factors in alcoholism* (sub red. R. P. Maickel). Pergamon Press, Oxford, London etc., 1967, 73—88.

Scanned with OKEN Scanner

COHEN L. E., COGAN D., JONES J. R., COGAN Ch. C., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1985, **7**, 129 — 37.
COLLINS A. C., GILLIAN D. M., MINER L. L., Alcoholism : Clin. Exp. Res., 1985, **9**, 371—76.
CONRY J., Alcoholism : Clin. Exp. Res., 1990, **14**, 650 — 55.
COTĂESCU I., DEUTSCH G., DREICHLINGER O., Stud. cerc. Embriol. Citol. Seria Embriol., 1965, **2**, 21 — 26.
COYLE I., WAYNER M. J., SINGER G., în : *Adv. in the study of birth defects* (sub. red. T. V. N. Persaud). MTP Press Ltd. Falcon House Lancaster, (England), 1980, vol. 4, p. 111 — 13.
CRĂCIUN C., CHECIU I., CRĂCIUN V., Rev. roum. Morphol. Embryol. Physiol., Morphol. —Embryol., 1989, **35**.
CUTLER M. G. EWART F. G., MACKINTOSH J. H., Psychopharmacol., 1979, **66**, 35 — 39.
CZEIZEL E., Gyermekgyogyászat., 1968, **17**, 398 — 402.
CZEIZEL E., A magzati alkohol szindroma. Med. Könyvkiadó Budapest, 1981.
CZEIZEL E., PALKOVICH I., Egészségtudomány, 1965, **9**. 263 — 73.
DAFT P. A., JOHNSTON M. C., SULIK K. K., Teratology, 1986, **33**, 93 — 104.
DAVIES D. L., SMITH D. E., Neuroscience Letters, 1981, **26**, 49 — 54.
DAVIS W. L., CRAWFORD L. A., COOPER O. J., FARMER G. R., THOMAS D. L., FREEMAN B. L., J. Craniofacial Genetics and Dev. Biol., 1990, **10**, 277 — 93.
DECKER J. D. W., TUMBLESON M. E., DEXTER J. D., MIDDLETON Ch., Anat. Rec., 1980, **196**, 3.
DEHAENE P., SAMAILIE-VILLETTE P., CREPIN G., WALBAUM R., DEROUBAIX P., BLANC-GARIN A. P., La Rev. de l'Alcoolisme, 1977a, sept., 145 — 58.
DEHAENE P. et al., Nouv. Presse Méd., 1977b, 61, 1763.
DEHAENE P., CREPIN G., DELHOUSSE G., QUERLEU D., WALBAUM R., TITRAN M., SAMAILLE-VILLETTE C., La Nouv. Presse Méd., 1981, **10**, 2639 — 2643.
DEMERS M., KIROUAC G., Physiological Psychol., 1978, **6**, 517 — 520.
DETERING N., EDWARDS E., OZAND P., KARAHASAN A., J. of Neurochem., 1980, **34**, 297 — 304.
DEUCHAR E. M., J. Embryol. exp. Morphol., 1971, **25**, 199 — 201.
DEUCHAR E. M., PARKER F. M., Experientia, 1972, **28**, 374.
DEUCHAR E. M., PARKER F. M., Acta embryol. exp., 1975, **1**, 55 — 68.
DEWEY S. L., WEST J. R., Alcohol., 1984, **1**, 81 — 88.
DIAZ J., SAMSON H. H., Science, 1980, **208**, 751 — 753.
DINCULESCU V., *Influența consumului de alcool asupra produsului de concepție.* Teză de doctorat. Inst. Med. Timișoara, 1977.
DREOSTI I. E., BALLARD J., BELLING G. B., RECORD I. R., MANUEL S. J., HETZEL B. S., Alcoholism : Clinical and Exp. Res., 1981, **5**, 357 — 362.
DREOSTI I. E., în : Mechanisms of alcohol damage un utero (Ciba Found. Symp. 105). Pitman, London, 1984, p. 103 — 123.
DRESSLER M. L., ILIE C., PODAR M., TULEA C., ILIE R., Timișoara Medicală, 1984, suppl., 86 — 92.
DRISCOLL C. D., RILEY E. P., MEYER L. S., Alcohol., 1985, **2**, 277 — 80.
DRUSE M. J., HOFTEIG J. H., Drug and alcohol dependence, 1977, **2**, 421 — 29.
DUMITRU I. F., IORDĂNESCU D., *Introducere în enzimologie.* Ed. Medicală, București, 1981.
DUPUIS C., DEHAENE P., DEROUBAIX-TELLA P., BLANC-GARIN A. P., REY C., CARPENTIER-COURAULT C., Arch. des Maladies du Coeur et des Vaisseaux (Paris), 1978, **71**, 565 — 72.
ELIS J., KRSIAK M., PÖSCHLOVA N., Activ. nerv. sup. (Praga), 1978, **20**, 287.
ELLIS F. W., PICK J. R., Alc. Clin. Exp. Res., 1980, **4**, 123 — 34.
EPSTEIN D. L., Teratology, 1986, **33**, 670 (rezumat).
FABRO S., în : Fetal Pharmacology (sub red. L. Boréns). Raven Press New York, 1973, p. 443 — 61.
FABRO S., McLACHLAN J. A., DAMES N. M., Am. J. Obstetr. Gynecol., 1984, **148**, 929 — 38.
FALK J. L., Science, 1961, **133**, 195 — 96.
FANG T. T., BRUYERE H. J., KARGAS S. A., NISHIKAWA T., TAKAGI J., GILBERT E. F., Teratology, 1987, **35**, 95 — 103.
FAZAKAS-TODEA I., CHECIU M., SANDOR S., Rev. roum. Morphol. Embryol., Physiol., Morphol.-Embryol., 1985, **31**, 249 — 56.

Scanned with OKEN Scanner

LOCHRY E. A., RILEY E. P., Neurobehav. Toxicol.,1980, **2**. 107—115.
LOCHRY E. A., SHAPIRO N. R., RILEY E. P., J. of Studies on Alcohol., 1980, **41**, 1031—39.
LOCHRY E. A., RANDALL C. L., GOLDSMIDT A. A., SUTKER P. B., Neuro behav. Toxicol. Teratol., 1982, **4**, 15.
LÖSER H., ILSE R., Sozialpädiatrie in Praxis und Klinik, 1987, **9**, 614—20.
LÖSER H., PFEFFERKORM J. R., ULMER H., THEMANN H., în: *Die Alkohol-Embryopathie* (sub red. F. Majewski). Umwelt und Medizin Verlagsgesellschaft mbH Frankfurt/Main, 1987, p. 124—33.
LUNDQUIST F., Hepatology (N. Y.), 1977, **3**, (Alcohol Liver), 31—43.
MACREA R., PAPAI B., în: *Alcoolismul, implicații bio-psiho-sociale*. Simpozion Iași, 1976, 159—61.
MAGANA-SCHWENKE W., EKERT B., MOUSTACCHI E., Mutat. Res., 1979, **50**, 181—193.
MAJEWSKI F., BIERICH J. R., LÖSER H., MICHAELIS R., LEIBER B., BETTECKEN F., Münchener Med. Wochenschridt, 1976, **118**, 1635—42.
MAJEWSKI F., Mschr. Kinderheikl, 1977, **125**, 609—13.
MAJEWSKI F., Fortschritte der Medizin, 1978, **96**, 2207—13.
MAJEWSKI F., Ergeb. der Inneren Med. u. Kinderheilk, 1979, **43**, 1—55.
MAJEWSKI F., Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1981, **3**, 129—44.
MAJEWSKI F., în: *Mechanisms of alcohol damage in utero* (Ciba Found. Symp. 105). Pitman London, 1984, p. 101—252.
MAJEWSKI F., în: *Psychiatrie der Gegenwart*. Bd. 3 Abhängigkeit und Sucht (sub red. K.P. Kisker ș.a.). Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1987, p. 243—72.
MAJEWSKI F., Gynäkologe, 1987, **20**, 106—113.
MAJEWSKI F., în: *Die Alkohol-Embryopathie* (sub red. F. Majewski). Umwelt und Medizin Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 1987, p. 109—23.
MANKES R. F., LeFEVRE R., BENITZ K. F., ROSENBLUM I., BATES H., WALKER A. I. T., ABRAHAM R., ROCKWOOD W., J. Toxicol. Environmental Health., 1982, **10**, 871—78.
MANKES R. F., HOFFMAN T., LeFEVRE R., BATES H., ABRAHAM R., J. Toxicol. Environmental Health., 1983, **11**. 583—90.
MANN L. I., BHAKTHAVATHSALAN A., LIU M., MAKOWSKI Ph., Amer. J. Obstet. Gynecol. St. Louis, 1975, **122**, 845—51.
MANTEK M., în: Weinheim, Federal Republic of Germany, Psychologie Heute, 1977, oct., 39—46.
MARKS V., în: *Addiction and Brain Damage* (sub red. D. Richter). Croom Helm London, Univ. Park Press Baltimore, 1981, 153—67.
MARTIN J. C., MARTIN D. C., SIGMAN G., RADOW B., Developmental Psychobiol., 1977, **10**, 435—46.
MARTIN J. C., MARTIN D. C., SIGMAN G., RADOW B., Physiological Psychology, 1978, **6**, 362—65.
MARTIN J. C., MARTIN D. C., RADOW B., SIGMAN G., Pharmacol. Biochem., Behav., 1978, **8**, 421—27.
McLAIN D. E., ROE D. A., Teratology, 1984, **30**, 203—10.
MEANS L. W., ADAMS J. M., GRAY S. L., IRCS Med. Sci., 1981, **9**, 1092.
MEISCH R. A., Brit. J. Psychiat., 1982, **141**, 113—20.
MELLO N. K., Pharmacol. Biochem. Behav., 1973, **1**, 89—101.
MENKES B., LITVAC B., ILIEȘ A., Rev. roum. Embryol. Cytol.-Série Embryol., 1964, **1**, 47—60.
MENKES B., DELEANU M., ILIEȘ A., Rev. roum. Embryol. Cytol.-Série Embryol., 1965, **2**, 161—71.
MENKES B., SANDOR S., ILIEȘ A., în: *Advances in teratology*, vol. 4, (sub red. D. H. WOOLLAM) Academic Press New York, 1970, p. 169—215.
MENKES B., ALEXANDRU C., TUDOSE O., CHECIU I., Z. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig, 1975, **89**, 63—78.
MENKES B., ALEXANDRU C., TUDOSE O., CHECIU I., Memoriile Secțiilor St. Ed. Academiei, 1980, **3**, 283—92.
MEYERS F. H., JAWETZ E., GOLDFIEN A., Rev. Med. Pharmacol., 5th ed., Lange Med. Publ., Los Altos, 1976.
MICHAELIS E. K., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 1990, **14**, 819—26.
MIDDAUGH L. D., AYERS K. L., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 1988, **12**, 388—93.
MILLER M. W., Science, 1986, **233**, 1308—11.

Scanned with OKEN Scanner

SPIELMANN H., în: *The mammalian preimplantation embryo: regulation of growth and differentiation in vitro* (sub red. B. Bevister). Plenum Press, New York—London, 1985, p. 1—35.
SPIELMANN H., KRÜGER Ch., GRANATA I., TENSCHERT B., VOGEL R., Arzneimittelforschung, 1987, **37**, 819—22.
SPOHR H. L., STEINHAUSEN H. Ch., Monatsschr. Kinderheilk., 1984, **132**, 844—49.
SPOHR H. L., STOLTENBURG-DIDINGER G., în: *Alcohol and the developing brain* (sub red. U. Rydberg și colab.). Raven Press New York, 1985, p. 109—24.
SPOHR H. L., în: *Die Alkohol-Embryopathie* (sub red. F. Majewski). Umwelt u. Medizin Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 1987, p. 79—88.
SPOHR H.-L., STEINHAUSEN H. Chr., Neuropediatrics, 1987, **18**, 13—17.
STAPLES R. E., HASEMAN J. K., Teratology, 1974, **9**, 259—60.
STAPLES R. E., SNELL V. J., Stain Technology, 1964, **39**, 62—63.
STEVENTON G. B. WILLIAMS, K. E., Development, 1987, **99**, 247—53.
STOLTENBURG-DIDNGER G., SPOHR H. L., Development Brain Res., 1983, **11**, 119—23.
STREISSGUTH P. A., în: *Alcoholism problems in women and children* (sub red. M. Greenblatt și M. A. Schuckit). Grune and Stratton, New York., 1976, p. 251—74.
STREISSGUTH P. A., Amer. J. Epidemiol., 1978, **107**, 467—78.
STREISSGUTH P. A., Substance and Alcohol Actions/Misuse, 1983, **4**, 149—73.
STREISSGUTH P. A., în: *Mechanisms of alcohol damage in utero (Ciba Found. Symp.* 105). Pitman London, 1984, p. 101.
STREISSGUTH P. A., *Testimony to Senator Brock Adam's hearing on drug and alcohol exposed babies*. U. S. Senate, 1990.
STREISSGUTH P. A., *Testimony to Subcommittee Children, Family, Drugs and Alcoholism*, U. S. Senate., 1991.
STREISSGUTH P. A., MARTIN J. C., în: *The pathogenesis of alcoholism* (sub red. B. Kissin și H. Begleiter). Plenum Press, New York, 1983, vol. 7, 539—589.
STREISSGUTH P. A., HERMAN C. S. SMITH D. W., Alcoholism: Clinical and exp. Res., 1978, **2**, 165—170.
STREISSGUTH P. A., HERMAN C. S., SMITH D. W., J. Pediat., 1978, **92**, 363—367.
STREISSGUTH P. A., DARBY B. L., BARR H. M., SMITH J. R., MARTIN D. C., Amer. J. Obstet. Gynecol., 1983, **145**, 716—724.
STRESSGUTH P. A., MARTIN D. C., BARR H. M., SANDMAN B. G., KIRCHNER G. L., DARBY B. L., Development. Psychol., 1984, **20**, 533—541.
STREISSGUTH P. A., BARR H. M., MARTIN D. C., în: *Mechanisms of alcohol damage in utero (Ciba Found. Symp.* 105)). Pitman Press, London, 1984, 176—196.
STREISSGUTH P. A., CLARREN S. K., JONES K. L., Lancet, 1985, Juli, 85—91.
STREISSGUTH P. A., La DUE R. A., în: *Die Alkohol-Embryopathie* (sub red. F. Majewski). Umwelt und Medizin Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 1987, p. 143—65.
STREISSGUTH P. A., BARR H. M., SAMPSON P. D., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 1990, **14**, 662—69.
STREISSGUTH P. A., GRANT Th. M., BARR H. M., BROWN Z. A., MARTIN J. C., MAYACK D. E., LANDESMAN RAMEY Sh., MOORE L., Amer. J. Obst. Gynecol., 1991, **164**, 1239—43.
STREISSGUTH P. A., AASE J. M., CLARREN S. K., RANDELS S. P., La DUE R. A., SMITH D. F., JAMA, 1991, **265**, 1961—67.
STOCKARD Ch. R., Amer. J. Anat., 1910, **10**, 369—92.
STOCKARD Ch. R., Amer. Naturalist. 1913, **47**, 563, 641—81.
STRÖMLAND K., în: *Neurogenetics and neuro-ophthalmology* (sub red. A. Huber și D. Klein). Elsevier North-Holland Biomed. Press, 1981, p. 281—84.
STRÖMLAND K., Acta Ophthalmologica, 1985, **63**, sippl. 171, 1—50.
STUCKEY E., BERRY C. L., J. of Pathol., 1984, **142**, 175—80.
SULIK K. K., în: *Mechanisms of alcohol damage in utero (Ciba Found. Symp.* 105). Pitman, London 1984, p. 124—41.
SULIK K. K., JOHNSTON M. C., WEBB M. A., Science, 1981, **214**, 936—38.
SULIK K. K., LAUDER J. M., DEHART D. B., Int. J. Dev. Neurosci., 1984, **2**, 203—14.
SULIK K. K., JOHNSTON M. C., DAFT P. A., RUSSELL W. E., DeHART D. B., Am. J. Med. Genetics, 1986, **2**, 97—112.
SULIK K. K., COOK C. S., WEBSTER W. S., Development **103** Suppl., 1988, 213—32.
TANAKA H., ARIMA M., Teratology, 1979, **20**, 156 (rezumat).
TANAKA H., ARIMA M., SUZUKI N., Brain Dev., 1981, **3**, 305—11.

Scanned with OKEN Scanner

Ş. ŞANDOR (ed); MARIA CHECIU, FAZAKAŞ-TODEA ILEANA, IACOB CHECIU, ZENO GÂRBAN, **Embrio- şi fetopatia alcoolică** *(Alcohol embryo- and fetopathy)*, Editura Academiei Române, Bucureşti, 1993, 224 p.

SUMMARY

1. After a long history, during which empirism and experimental observations (without extrapolation to humans) were alternating, the alcohol embryo- and fetopathy — AEF (fetal alcohol syndrome — FAS, alcohol embryopathy) has been outlined as a nosological entity between 1968 and 1973. Even preceding this period, the first categorical warning with respect to the risk of alcohol consumption as to human prenatal development has been put forward by the team of this laboratory.

2. Within the general increase of alcoholism, of alcohol consumption, the alcohol intake of women, of young women of "reproductive" age, is constantly increasing.

3. Due to the initial description and to several hundred case histories published in various countries, the anatomo-clinical syndrome of the AEF has been rather well outlined. Its main components are as follows: pre- and postnatal retardation of development, microcephaly and microencephaly, cranio-facial dysmorphism, maturation and behavioral disturbances. These symptoms, together with several other morpho-functional changes, appear with a variable frequence and in various associations. Thus, the gravity of affection may be established taking into account the presence or absence of some symptoms — level I, II and III of gravity (Majewski). The obvious presence of the complete syndrome is not a *sine qua non* condition of the child being affected. The anamnestic data concerning alcohol consumption and some distinctive signs usually allow an efficient differential diagnosis (with the de Lange syndrome, trisomy 13, a.o.).

4. During the last decades, experimental investigations of the AEF underwent an impressive development. Various experimental models have been worked out, on laboratory rodents and on other animal species, with a largely variable methodology and with various blood levels of ethanol obtained. Acute and chronic (or subacute) consumptions have been reproduced and in the experimental animals symptoms of the human AEF were obtained (retardation, microcephaly, facial-dysmorphism, behavioral disturbances, various external, and internal structural anomalies, a.o.). In this laboratory haematological changes (concerning the erythrocyte line and coagulation) were observed in rat foetuses, following chronic maternal alcohol intake. Moreover, our team discovered the existence and outlined the main characteristics of an *experimental alcohol blastopathy*, considered a signal of a possible human alcohol blastopathy, i.e. a real risk during the earliest period of pregnancy, not yet recognized by the women. The experimental models

Scanned with OKEN Scanner

applied revealed also some general aspects : the role of genetic factors in embryofetal alcohol sensitivity, the dose-effect correlation, the importance of the administration period, a.o.

The in vitro models (culture of embryos during early embryogenesis) attest the possibility of direct induction of embryonic pathological changes. A great number of experimental contributions brought evidence of quantitative and qualitative changes of central nervous system (CNS) development. Some of the cerebral anomalies obtained reproduced the pathological phenomena found in the (relatively few) autopsied human cases. The CNS changes involved are (at microscopic and electronmicroscopic level) disturbed synaptogenesis, structural anomalies of axons and dendrites, impeded regeneration and cell death. The hippocampus, the cerebellum, some areas of the somato-sensitive and motor cortex are preferentially affected. Experimental alcoholization during early embryogenesis leads to changes of holoprosencephaly type, with disturbances in the development of the antero-median cerebral area. No obvious correlation exists between the fine structural changes and the gross, macroscopic anomalies. The experimental analysis of the possible prenatal noxious effect of paternal alcohol intake or alcoholism does not yet allow a sure, univocal appraisal of the real risk.

5. The effects of ethanol upon fetal metabolism are (according to the up to date obtained data) concerned with : changes in ethanol oxidation pathways ; hypoglycemy ; depression of protein synthesis (amino acid incorporation, disturbances of the synthesis of regulatory polyamines) ; disturbed DNA and RNA synthesis ; hydro-electrolytic disturbances.

6. Epidemiological studies revealed a frequency of AEF ranging between 1/300 and 1/1000 newborns. Taking into account also the cases with incomplete manifestation of symptoms, the incidence is even higher. Thus, AEF represents one of the most frequent nosological entities with prenatal origin. Both retrospective and prospective studies attested the prenatal origin of AEF components. They brought evidence with respect to the increase — due to alcohol intake — of spontaneous abortions, of pre- and dysmaturity, of perinatal mortality a.o. No "threshold" dose could be detected, the gravity of affection parallelling the increasing consumption. Abstinence during pregnancy, on the other hand, may ameliorate the perspectives of the future child. With respect to the risk prevalence of certain beverages, no significant epidemiological data are available. From associated factors, smoking and malnutrition have an additive effect.

7. The main data concerning the possible etio-pathogenetic pathways are as follows :

— Malnutrition and acetaldehyde are important additive etiological factors but they do not question the prevalent role of alcohol. The possible role of congeners contained in various beverages is still an unsettled problem.

— The possible pathogenetic pathways of the symptoms induced (in experimental models and in humans) are up to now ;

— Hypoxy, disturbances of the haemo-encephalic barrier, disturbances of the neurotransmitter system, changes of prostaglandin synthesis, zinc-deficiency, structural and functional changes at cellular and

Scanned with OKEN Scanner

infracellular level, a possible mutagenic effect. Recently the pathogenetic role of free radicals has been increasingly considered.

— Experimental findings attest that the noxious action of ethanol is accomplished both directly and indirectly (through the changes induced in the maternal environment).

— Up to date, no sure "critical" period could be delimited during which alcohol intake, alcoholization would be especially harmful for embryonic and fetal development. It seems that the risk concerns the whole period of pregnancy and — of course — also the pregestational period.

— In our opinion, there exist multiple pathogenetic pathways, through which, depending on various factors (period of action, level of intoxication, the "target" concerned, physiological status of the maternal organism, a.o.) alcohol exerts its harmful effect.

8. Therapeutic interventions concerning some components of AEF (first of all neuro-psychic disturbances and structural anomalies) are not specific. They belong to various clinical domains (reparatory surgery, neuro-psychiatrics) and to specialized institutions (special schools, a.o.). There also exists, however, the perspective of a causal, functional therapy, even during the prenatal period. Its development depends on the understanding — first of all by experimental results — of the pathogenetic pathways of AEF.

9. Taking into account the possible perturbance of peri- and postnatal ontogeny (first of all of the CNS) the administration of ethanol before and during birth (for preventing abortion or premature birth, for influencing the rhythm of birth, p.o.) must be avoided.

The main pathway of prevention is total abstinence along the whole risk-period, i.e. before the presumed or planned pregnancy, during pregnancy and during the period of lactation. The accomplishment of this abstinence is possible but by intensive, well organized actions, using all the possible tools of health education, including also prenuptial counselling, periodic control during pregnancy, a.o. It must be mentioned (with regret) that, in no country has such a centralized action been organized so far. Nevertheless, the experience of some teams in the USA and in Sweden attest that such an action is possible and may be efficient

10. In our country, excepting the long lasting experimental work of our team, AEF has been dealt with only sporadically. It is a real necessity to initiate complex research projects of experimental, anatomo-clinical and epidemiological studies, to organize prevention and treatment, to recognize the importance, both in view of public health and demography, of this, maybe, most tragic aspect of alcoholism.

Scanned with OKEN Scanner

Ş. ŞANDOR (ed); Ş. ŞANDOR, MARIA CHECIU, ILEANA FAZAKAS-TODEA, IACOB CHECIU, ZENO GARBAN, **Embrio- şi fetopatia alcoolică** *(Alcohol embryo- and fetopathy)*, Editura Academiei Române, Bucureşti, 1993. 224 p.

CONTENTS

MOTIVATION 9
SHORT HISTORICAL VIEW *(S. Sandor)* 11
ALCOHOL CONSUMPTION OF WOMEN *(S. Sandor)* 19
THE ANATOMO-CLINICAL SYNDROME *(I. Fazakas-Todea* and *Ş. Şandor)* 23
1. Pre- and postnatal growth disturbances 24
2. Structural changes of the central nervous system 24
3. Neuro-psychical and behavioral disturbances 25
4. Cranio-facial dysmorphism 27
5. Structural and functional changes of the trunk and of the extremities . . 28
6. Dermatoglyphic anomalies 28
7. Cardio-vascular anomalies 29
8. Anomalies of the genito-urinary tract 30
9. Other anomalies 30
10. Immunological and haematological disturbances 30
11. The expression level of the symptoms 30
12. Differential diagnosis 34

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

I. Experimental methodology *(Ş. Şandor)* 37
1. Experimental reproduction of chronic alcoholism 37
2. Factors influencing alcoholization 42
3. Advantages and disavantages of alcoholization methods 43
4. Choice of the dose to be administered 44
5. Choice of experimental animals (the extrapolation problem) 45
6. The problem of control animals 48
7. The "foster mother" method and the reduction of the offspring . . 49
8. Problems of statistical evaluation 49
II. In vivo experimental models *(M. Checiu)* 50
1. General aspects 50
2. Alcohol consumption (in the drinking water or in liquid diet) before and during pregnancy (rats) 52
3. Alcoholization by intubation along pregnancy (rats) 54
4. Alcoholization during some periods of pregnancy by intubation or by intraperitoneal administration (rats) 54
5. Alcohol consumption along pregnancy in the drinking water or in liquid diet (rats) 57
6. Alcohol consumption (in the drinking water or in liquid diet) before and during pregnancy (mice) 57
7. Alcohol consumption during some periods of pregnancy in the drinking water or in liquid diet (mice) 60
8. Alcoholization during some periods of pregnancy by intubation or intraperitoneal administration (mice) 60
9. Experimental models on nonhuman primates and other animal species 70
10. Conclusions 74
III. *In vitro* experimentals models *(I. Fazakas-Todea)* 76
1. Methodological aspects 76
2. Effects and their analysis 78
IV. Experimental alcohol blastopathy *(Ş. Şandor* and *M. Checiu)* 80
1. On blastopathies 80

Scanned with OKEN Scanner

2. Models applied and control methodology 81
3. Main effects (preimplantation, at implantation, early postimplantation, late fetal, cytogenetical) 90
4. The analysis of effects. 94
V. Experimentally induced changes of the central nervous system *(I. Checiu)* 100
1. Introductory remarks 100
2. Quantitative structural changes (acute and chronic experiments) . . 100
3. Qualitative structural changes 107
4. Some biochemical and functional changes 117
5. Conclusions 118
VI. Experimental behavioral changes *(Ş. Şandor)* 119
1. Experimental behavioral teratology 119
2. Maturation criteria and behavioral tests 120
3. Changes of maturation and of behaviour in experimental alcohol embryo- and fetopathy 122

POSSIBLE EFFECT OF PATERNAL ALCOHOL CONSUMPTION *(Ş. Şandor)* . . 132

1. Action upon sexual hormones and gametogenesis in males 132
2. Mutagenesis 135
3. Prenatal effects of paternal alcoholization 136

THE ACTION OF ALCOHOL UPON EMBRYONIC AND FETAL METABOLISM 139

I. The metabolism of ethanol *(Z. Gârban)* 139
II. Metabolic interactions induced by ethanol *(Z. Gârban)* 142
1. Lipid metabolism 143
2. Carbohydrate metabolism 144
3. Protein metabolism 146
4. Hydro-electrolytic metabolism 148
III. Embryonic and fetal metabolic effects *(Ş. Şandor)* 149
1. The access to the embryo and to the fetus 149
2. Changes in ethanol oxidation. 150
3. Effects on lipid metabolism 151
4. Effects on carbohydrate metabolism 151
5. Effects on protein metabolism 152
6. Effects on hydro-electrolytic metabolism 154

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS *(Ş. Şandor)* 156

1. The frequency of alcohol embryo- and fetopathy 156
2. Retrospective studies 157
3. Prospective studies 159
4. The follow-up of the evolution of affected children 161
5. Dose-effect relation 164
6. Studies on some associated factors (smoking, nutrition). 165

POSSIBLE ETHIO-PATHOGENETIC PATHWAYS *(Ş. Şandor)* 169

1. Role of undernutrition 169
2. Role of acetaldehyde 171
3. Role of congeners 172
4. Hypoxia — pathogenetic factor 174
5. Cellular mechanisms 176
6. Disturbance of the haemo-encephalic barrier 177
7. Dysfunction of the neurotransmitter system 178
8. Other possible mechanisms: prostaglandins, zinc 180
9. Role of mutations 193
10. General problems 184

PREVENTION AND TREATMENT *(Ş. Şandor)*. 187

1. Preparatory experiments for prenatal treatment 187
2. Problems and methods. First results 188

GENERAL CONCLUSIONS 196
REFERENCES 200

Scanned with OKEN Scanner

Ш. ШАНДОР (под ред.), Ш. ШАНДОР, КЕЧУ МАРИЯ, ФАЗАКАШ-ТОДЯ ИЛЯНА, КЕЧУ ЯКОБ, ГЫРБАН ЗЕНО, **Embrio- şi fotopatia alcoolică** *(Алкогольная эмбриопатия и фетопатия)*, Издательство Румынской Академии, Бухарест. 1993 г., 224 стр.

СОДЕРЖАНИЕ

ИЗЛОЖЕНИЕ МОТИВОВ 9
ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР *(Ш. Шандор)* 11
ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ У ЖЕНЩИН *(Ш. Шандор)* 19
КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ *(И. Фазекаш-Тодя, Ш. Шандор)* . . 23

1. Нарушения до- и постнатального роста 24
2. Структурные изменения центральной нервной системы (ЦНС) . . . 24
3. Невропсихические нарушения и нарушения поведения 25
4. Черепно-лицевой дисморфизм 27
5. Морфо-функциональные изменения туловища и конечностей 28
6. Аномалии дерматоглифов 28
7. Сердечно-сосудистые аномалии 29
8. Урогенитальные аномалии 30
9. Другие аномалии 30
10. Иммунологические и гаматологические нарушения 30
11. Степень выражения симптомов 30
12. Дифференциальный диагноз 34

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 37

I. Методология экспериментирования *(Ш. Шандор)* 37

1. Экспериментальное воспроизводство хронического алкоголизма 37
2. Факторы, воздействующие на алкоголизацию 42
3. Преимущества и недостатки методов алкоголизации 43
4. Установление приемной дозы 44
5. Подбор подопытных животных (проблема эктраполирования) 45
6. Проблема свидетелей 48
7. Метод „приемной матери" и снижение числа новорожденных 49
8. Проблемы статистической оценки 49

II. Экспериментальные модели *in vivo (М. Кечу)* 50

1. Общие аспекты 50
2. Алкоголизация в период до- и послебеременности в питьевой воде или в водном режиме (крысы) 52
3. Алкоголизация в период беременности путем гаважа 54
4. Алкоголизация в период беременности посредством в. б. или путем гаважа (крысы) 54
5. Алкоголизация в период беременности в питьевой воде или в водном режиме (крысы) 57
6. Алкоголизация в период до- и послебеременности в питьевой воде или в водном режиме (мыши) 57
7. Алкоголизация в периоды беременности, в питьевой воде или в водном режиме (мыши) 60

8. Алкоголизация в периоды беременности в. б. или путем гаважа (мыши) 60
9. Модели, разработанные на различных видах 70
10. Выводы 74

III. Экспериментальные модели *in vitro (И. Фазекаш-Тодя)* 76
1. Методологические аспекты 76
2. Эффекты и их анализ 78

IV. Экспериментальная алкоголическая бластопатия *(Ш. Шандор, М. Кечу)* 80
1. О бластопатиях 80
2. Разработанные модели и методология контроля 81
3. Основные эффекты (подо пересадочные, при пересадках, ранние послепересадочные, поздние фетальные, цитогенетические) 90
4. Анализ эффектов 94

V. Изменения центральной нервной системы, выведенные экспериментально *(И. Кечу)* 100
1. Введение 100
2. Количественные структурные изменения 100
а) Хронические опыты 100
б) Острые опыты 104
3. Качественные структурыне изменения 107
4. Некоторые биохимические и функциональные изменения . . . 117
5. Выводы 118

VI. Экспериментальные изменения поведения *(Ш. Шандор)* 119
1. Экспериментальная тератология поведения 119
2. Критерии созревания и тесты поведения 120
3. Изменения созревания и поведения в экспериментальной ЭФА 123

ВОЗМОЖНОЕ ПОСЛЕДСТВИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ РОДИТЕЛЕМ *(Ш. Шандор)* 132
1. Воздействие на половые гормоны и гаметогенезис у самцов 132
2. Мутагенность 135
3. Воздействие отцовской алкоголизации на донатальное развитие . . . 136

ДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ НА ЭМБРИО-ФЕТАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ 139

I. Метаболизация этанола *(З. Гырбан)* 139

II. Межметаболические межреакции, вызванные этанолом *(З. Гырбан)* 142
1. Липидовый метаболизм 143
2. Глюцидовый метаболизм 144
3. Протидиновый метаболизм 146
4. Гидро-электролитический метаболизм 148

III. Эмбрио-фетальные метаболические последствия *(Ш. Шандор)* . . . 149
1. Доступ к эмбриону и зародышу 149
2. Изменение окисления этанола 150
3. Последствия при липидовом метаболизме 151
4. Последствия при глюцидовом метаболизме 151

Scanned with OKEN Scanner

5. Последствия при протидовом метаболизме 152
6. Последствию при гидро-электролитическом метаболизме . . . 154

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ *(Ш. Шандор)* 156

1. Частота ЭФА 156
2. Ретроспективные исследования 157
3. Проспективные исследования 159
4. Прослеживание эволюции пораженных детей 161
5. Соотношение доза-эффект 164
6. Изучение сопровожающих факторов (курение, питание) 169

ЭТИО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ *(Ш. Шандор)* 169

1. Роль недоедания 169
2. Роль ацетальдегида 171
3. Роль ,,адитивных'' веществ 172
4. Гипоксия — патогенетический фактор 174
5. Целлюлярные механизмы 176
6. Нарушение гемато-энцефалического барьера 177
7. Дереглирование системы химических посредственников 178
8. Другие возможные механизмы: простагландины, цинк 180
9. Роль мутаций 183
10. Общие вопросы 184

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ *(Ш. Шандор)* 187

1. Попытки экспериментального обоснования дородового лечения . . . 187
2. Проблемы и методы. Первые результаты 188

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ 196
ЛИТЕРАТУРА 200

Scanned with OKEN Scanner

Lector : dr. FLORINA GRECU
Tehnoredactor : MELUȘ TUREAC

Bun de tipar : 17.05.1993.
Format 16/70 × 100. Coli de tipar : 14.
C.Z. pentru biblioteci mari { *613.81 : 616-007-053.1*
616-007-053.1 : 613.81
C.Z. pentru biblioteci mici : 61

Tiparul executat sub comanda 493
la S. C. „UNIVERSUL“ — S. A.,
str. Brezoianu 23—25, București

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-27-0368-7

Scanned with OKEN Scanner